Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne
Travail effectué dans la Division de Biochimie Clinique
C.H.U.V.

INDUCTION SELECTIVE DES ENZYMES PANCREATIQUES PAR LE DUODENUM.

THESE DE DOCTORAT

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne

par

Janine BAMBULE - DICK

licenciee es Sciences de l'Université de Lausanne (Suisse)

Clausthal-Zellerfeld
Bönecke-Druck
1976

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546809_0032

Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne
Travail effectué dans la Division de Biochimie Clinique
C.H.U.V.

INDUCTION SELECTIVE DES ENZYMES PANCREATIQUES PAR LE DUODENUM.

THESE DE DOCTORAT

présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Lausanne

par

Janine BAMBULE - DICK

licenciee es Sciences de l'Université de Lausanne (Suisse)

Clausthal-Zellerfeld
Bönecke-Druck
1976

Imprimatur

Université de Lausanne
Faculté des Sciences

Vu le rapport présenté par le jury d'examen, composé de

MM les Professeurs J.-P. Felber, directeur de thèse, B. Hirt, rapporteur de la Faculté, A. Delessert, président du jury

le Conseil de Faculté autorise l'impression de la thèse de

Mme Janine Bambule-Dick, licenciée ès sc. naturelles (diplôme d'Etat), de l'Université de Lausanne

intitulée

"Induction sélective des enzymes pancréatiques par le duodénum"

Lausanne, le 6 juillet 1976

Le doyen de la Faculté des Sciences:
André Delessert

A. Delessert

UNIV. LEIDEN BIBL.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été exécuté dans la Division de Biochimie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (Directeur : Professeur J.-P. Felber).

Je remercie le Professeur J.-P. Felber, directeur de cette thèse, pour le choix du sujet et la possibilité qu'il m'a donnée de mener à bien cette étude. Je lui suis particulièrement reconnaissante de la confiance et de la liberté qu'il m'a toujours accordées et de l'enthousiasme qu'il a montré au cours de ce travail.

Mes remerciements s'adressent également au Professeur A. Vannotti, ancien directeur de la Clinique Médicale Universitaire, ainsi qu'au Professeur L. Freedman, actuel chef du Département de Médecine, de favoriser la recherche dans leur service.

Je remercie également le Professeur B. Hirt, membre du jury, pour l'intérêt et l'attention qu'il a apportés dans la discussion et l'examen de ce travail de thèse.

Les expériences reportées dans cette étude ont été réalisées avec la bonne collaboration technique de Melles A.L. Berger, C. Bugnard, L. Buenter, F. Burri, B. Morel et D. Kappeler.

Ma cordiale gratitude s'adresse à Melle D. Kappeler pour l'aide précieuse qu'elle m'a offerte dans la mise au point de ce texte.

A mes parents

A ma soeur

A mon mari

TABLE DES MATIERES

I. Introduction — Pages

A. Régulation hormonale de la sécrétion du pancréas mettant en évidence l'existence d'un axe entéro-pancréatique — 1

B. Adaptation des enzymes pancréatiques à la diète — 3

II. Matériel et méthodes

A. Choix du modèle expérimental — 7

B. Rappels anatomiques du pancréas de rat — 7

1. Le parenchyme pancréatique — 7
2. Les canaux pancréatiques — 7

C. Déroulement de l'expérience — 8

1.a. Stimulation de la muqueuse duodénale du rat donneur — 9

1.b. Stimulation de la muqueuse duodénale de l'homme donneur — 10

2. Test biologique de l'extrait de muqueuse chez le rat receveur — 11

D. Dosages des activités enzymatiques — 13

1. Introduction — 13

Pages

2. Dosage enzymatique de l'amylase 14
3. Dosage enzymatique de la lipase 18
4. Dosage enzymatique de la trypsine 21
5. Dosage enzymatique de la chymotrypsine 24

E. Dosages radioimmunologiques du trypsinogène et de l'amylase 26

III. Résultats 28

A. Contrôles

B. Administrations intragastriques de glucides chez le rat 31

1. Administrations intragastriques de glucose

Administrations intragastriques de maltose 33

Administrations intragastriques d'amidon 34

C. Administrations intragastriques de protéines chez le rat

1. Administrations intragastriques de L-Phénylalanine

Administrations intragastriques d'hydrolysat de lactalbumine 35

Pages

3. Administrations intragastriques de caséine 37

D. Administrations intragastriques de lipides chez le rat 38

1. Administrations intragastriques d'huile d'arachides 38

2. Administrations intragastriques de trioléine 39

E. Les débits 40

F. Prises orales d'hydrolysat de lactalbumine par l'homme 40

1. Premier sujet 40

2. Deuxième sujet 41

IV. Discussion 43

A. La gastrine, la sécrétine et la cholécystokinine-pancréozymine (CCK-PZ) sont-elles responsables d'une régulation sélective du pancréas exocrine ? 44

B. Les glucides 47

C. Les protéines 52

D. Les graisses 57

Pages

V. Discussion générale 60

Théorie classique du transport des protéines selon Jamieson et Palade 60

1. La régulation sélective des enzymes du pancréas exocrine serait-elle due à la répartition topographique différentielle des cellules acineuses du pancréas par rapport aux îlots B ? 62

2. Transport global ou sélectif ? 64

a. Distribution subcellulaire des enzymes pancréatiques 65

b. Existence d'une forme soluble cytoplasmique des protéines du pancréas exocrine 66

c. Transport et sécrétion non parallèles et sélectifs 69

Quels sont les arguments en faveur d'un transport non parallèle ? 69

Pôle duodénal 71

VI. Conclusions 70

VII. Résumé 77

	Pages
Références	75
Figures	
Tableaux	

ABREVIATIONS

Ac	anticorps
Ag	antigène
Ag.Ac	complexe antigène-anticorps
ATEE	N-Acétyl-L-Tyrosine-Ethyl-Ester
BAEE	N-Benzol-L-Arginine-Ethyl-Ester
CCK-PZ	cholécystokinine-pancréozymine
CU	clinical Unit
kg	kilogramme
g	gramme
mg	milligramme
ng	nanogramme
µU	micro Unité
µg	microgramme
l	litre
ml	millilitre
g %	g par 100 ml
nm	nanomètre
mM	millimolaire
min.	minute
^{o}C	degré Celsius
IU/ml	International Unit per millilitre
IRI	Immunoreactive Insulin
NFU/ml	National Formulary Unit per millilitre
rCCU/ml	revised Cherry and Crandall Unit per millilitre
HCl	acide chlorydrique
NaCl	chlorure de sodium
KI	iodure de potassium
KIO_4	periodate de potassium

I. INTRODUCTION

La sécrétion exocrine du pancréas, grâce à sa diversité et à sa richesse, joue un rôle important dans la digestion de toutes les grandes classes d'aliments (polysaccharides, protéines et lipides) et celle des acides nucléiques. Deux faits essentiels ont été mis en évidence à propos de cette sécrétion. D'une part, sous l'influence de stimuli hormonaux et nerveux, la teneur globale en enzymes du pancréas et du suc correspondant varient notablement. D'autre part, selon l'espèce à laquelle on s'adresse, l'équipement enzymatique diffère. Par exemple, les sucs de rat et de chien contiennent des concentrations fort importantes d'amylase alors que le suc de boeuf en contient peu. Mais le problème essentiel est de savoir si les proportions relatives des enzymes pancréatiques peuvent être modifiées selon les besoins de la digestion.

La régulation du pancréas exocrine constitue un problème complexe mettant en jeu de nombreuses composantes. Pour ne pas nous éloigner du problème qui nous concerne directement et définir le plus clairement possible le but de l'étude que nous nous sommes proposés, nous aborderons tout d'abord brièvement deux aspects essentiels de la régulation de cette sécrétion.

A. Régulation hormonale de la sécrétion exocrine du pancréas mettant en évidence l'existence d'un axe entéro-pancréatique.

On admet aujourd'hui que certaines hormones ou facteurs intestinaux agissent sur la sécrétion exocrine du pancréas. La cholécystokinine-pancréozymine (CCK-PZ), hormone polypeptidique sécrétée par la muqueuse duodénale, stimule de manière importante, chez le rat, la sécrétion d'enzymes par

les cellules acineuses et la sécrétion hydro-électrolytique par les cellules canalaires (Heatley, 1968). Reggio et coll. (1971) ont observé que cette hormone exerce un effet sur la synthèse de l'amylase et des protéines totales du suc pancréatique.

La sécrétine, hormone polypeptidique également sécrétée essentiellement par la muqueuse duodénale influe notablement la sécrétion hydro-électrolytique du pancréas du rat (Dockray, 1972). Chez d'autres espèces (homme, chien, chat), elle exerce peu d'effet sur la sécrétion ecbolique (enzymatique) du pancréas. Néanmoins chez le rat, Fölsch et coll. (1973) ont montré que la sécrétine potentialise la sécrétion enzymatique lorsque cette hormone est perfusée avec des doses submaximales de CCK-PZ. La gastrine, hormone antrale dont la séquence des acides-aminés est semblable au tétrapeptide C-terminal de la CCK-PZ, interagit directement avec les récepteurs à la CCK-PZ des cellules acineuses (Meldolesi, 1976). Preshaw et coll. (1965) ont observé que des extraits de la muqueuse antro-pylorique stimulent la sécrétion pancréatique et, particulièrement, le débit des protéines.

Il s'avère qu'il existe en outre d'autres facteurs intestinaux (non encore catalogués parmi les "hormones") contrôlant la sécrétion exocrine du pancréas. Adelson et coll. (1972) ont isolé de la muqueuse intestinale de porc deux facteurs indépendants de la sécrétine et de la CCK-PZ; ceux-ci interagissent avec une préparation de granules de zymogènes de rat et induisent la sécrétion d'amylase et celle d'une protéase activable par la trypsine. La chymodénine, petit peptide isolé de la muqueuse duodénale de porc provoque chez le lapin une sécrétion spécifique de chymotrypsinogène (Adelson et coll., 1974).

Qu'en est-il des inhibiteurs de la sécrétion pancréatique ?

Physiologiquement, le terme final de la réponse sécrétrice semble dépendre de manière importante du turn-over rapide des hormones gastro-intestinales (Meldolesi, 1976). La somatostatine est un tétradécapeptide qui fut isolé d'extraits hypothalamiques ovins par le groupe de Brazeau et coll.(1973). Arimura et coll. (1975) ont montré la présence de matériel immunoréactif possédant des propriétés semblables à celles de la somatostatine dans l'intestin et surtout dans le pancréas. Lankisch et coll. (résultats non encore publiés) ont montré une inhibition par la somatostatine du débit enzymatique stimulé au préalable par une perfusion intrajugulaire de CCK-PZ. Robberecht et coll. (1975) ont observé, au contraire, une stimulation des hydrolases du pancréas de rat "in vivo" et "in vitro".

D'autres chercheurs ont isolé du pancréas de boeuf un polypeptide (BPP : bovine pancreatic polypeptide) exerçant une supression de la sécrétion enzymatique du pancréas (Grossman et coll., 1974).

B. Adaptation des enzymes pancréatiques à la diète.

Les relations quantitatives entre les différents types fonctionnels d'enzymes pancréatiques ont engendré de nombreuses investigations expérimentales, mais les résultats restent contradictoires. En 1897, l'élève de Pavlov, Walther, décrit chez le chien des variations sélectives rapides des activités enzymatiques sécrétées en réponse au type prédominant du substrat alimentaire (hydrates de carbone ou protéines) administré lors d'un repas. De nombreuses études réalisées ultérieurement (que nous citerons plus bas) sont en accord avec les hypothèses émises par Pavlov (1897): la production d'enzymes peut, en effet, être modifiée sélectivement mais ces études insistent sur le fait que l'adaptation de la sécrétion des enzymes pancréatiques peut nécessiter une modification prolongée de la diète allant de quelques jours à plusieurs semaines.

Grossman et coll. (1944) ont nourri pendant trois semaines quatre lots de jeunes rats avec, respectivement, un régime équilibré et des régimes enrichis soit en amidon, soit en caséine ou en huile. Pour chaque animal, l'amylase, la lipase et la trypsine ont été déterminées dans des extraits aqueux de pancréas. Une analyse statistique des résultats ainsi obtenus a montré que le pancréas des animaux recevant beaucoup d'amidon ou de caséine contenait, en effet, plus d'amylase ou de trypsine que ceux des animaux nourris au moyen d'un régime équilibré. Ils ont noté, au contraire, que la lipase n'était pas influencée par un régime riche en huile. Ces résultats ont été confirmés chez le rat par Reboud et coll. (1962).

Ben Abdeljlil et coll. (1963) ont étendu ces recherches à la sécrétion pancréatique chez des rats porteurs de fistules du pancréas et ont également constaté une réelle adaptation (à partir du cinquième jour) de l'amylase et des enzymes protéolytiques aux composants principaux de la diète. Plus tard, Snook (1971), Deschodt-Lanckman et coll. (1971), ainsi que Gidez (1973) ont montré qu'une élévation en graisses du contenu de la diète entraîne une augmentation significative du taux de lipase du pancréas de rat.

L'hypothèse contraire prônant le parallélisme de la sécrétion des enzymes pancréatiques fut proposée au début du siècle par Popielsky (1903), et Babkin (1906 et 1950). Ces études basées sur des expériences réalisées chez le chien porteur de fistules pancréatiques furent corroborées par des investigations ultérieures de la sécrétion du pancréas (Tartakoff et coll., 1975).

Au vue de ces données de la littérature, nous nous sommes posés les questions suivantes :

1. Si les animaux supérieurs (tel le rat) semblent disposer d'une faculté d'adaptation à long terme au milieu nutritif,

est-il possible, à la suite d'un seul repas spécifique, de mettre en évidence une induction rapide de la sécrétion des enzymes pancréatiques ?

2. Si ce phénomène existe, d'où en provient le contrôle ? Existerait-il dans la muqueuse duodénale des facteurs intestinaux (différents de ceux que nous avons cités plus haut) susceptibles d'être libérés ou synthétisés lors de l'administration intragastrique d'un substrat alimentaire bien défini et d'agir spécifiquement sur le pancréas exocrine ?

3. Enfin, la muqueuse duodénale détecterait-elle la composition de la diète par l'intermédiaire du substrat lui-même ou par ses produits de digestion ?

Pour tenter de répondre à ces questions, nous avons adapté une méthode mise au point par Hadjikhani, Fasel et Felber (1970) et Zermatten et Felber (1974) à l'usage du pancréas endocrine. Elle comprend deux étapes se déroulant l'une et l'autre "in vivo". Ces auteurs ont administré par voie orale (chez l'homme) ou par voie intragastrique (chez le rat) une solution de glucose. Des fragments de muqueuses duodénales ont été prélevés 0, 15, 30, 45 et 60 min. après la surcharge (première étape). Des extraits aqueux de ces muqueuses ont été injectés dans le tronc coeliaque d'une série de rats auxquels les auteurs ont prélevé le sang de la veine porte afin d'en déterminer le taux en insuline.

Par cette méthode, ces auteurs ont étudié l'activation duodénale par le glucose, de facteur(s) insulino-libérateur(s) testés à l'aide d'une préparation de pancréas de rat.

Après avoir modifié cette méthode d'investigation au vue d'une étude de la sécrétion du pancréas exocrine, nous avons jugé celle-ci judicieuse pour deux raisons. La première réside dans le fait qu'elle constitue un modèle expérimental

original dans la mesure où il n'a jamais été utilisé au préalable pour investiguer la sécrétion exocrine du pancréas. La deuxième, la plus importante, est qu'elle nous fournit un système permettant de séparer et sans doute de mieux comprendre les phénomènes intestinaux d'une part, et leurs impacts sur le pancréas exocrine d'autre part, sans devoir tenir compte des phénomènes nerveux intervenant dans la régulation. Ceci est dû au fait que notre système d'investigation comprend deux parties : la première réside en un prélèvement de muqueuses duodénales chez un groupe de rats que l'on tue par fracture cervicale (nommés rats donneurs) et la deuxième constitue un test sensible permettant de vérifier l'activité des extraits de muqueuses sur un lot de rats que nous avons nommés rats receveurs.

En résumé, le but de cette étude est d'investiguer, chez le rat, la régulation spécifique de facteurs duodénaux par l'administration intragastrique de divers substrats alimentaires (hydrates de carbone, protéines et graisses) ainsi que certains produits de leur digestion. L'activité de ces facteurs sur la sécrétion sélective d'amylase, de lipase et de trypsine a été testée à l'aide d'une préparation "in situ" du pancréas exocrine.

II. MATERIEL ET METHODES

A. CHOIX DU MODELE EXPERIMENTAL.

Comme modèle expérimental, nous avons choisi le rat. C'est un animal communément utilisé lors de recherches expérimentales. Il est bien évident qu'il faut tenir compte du fait que les caractéristiques métaboliques et nutritionnelles du rat sont différentes de celles des autres espèces et de l'homme; les conclusions tirées d'expérimentations faites chez le rat ne peuvent donc être étendues que partiellement à la physiologie générale.

B. RAPPELS ANATOMIQUES DU PANCREAS DU RAT. (figure 1).

1.- Le parenchyme pancréatique

Chez le rat, le pancréas est un organe diffus situé en-dessous du méso-colon transverse entre la boucle duodénale et l'épiploon gastro-splénique. Il comprend trois parties :

a) La partie gastro-splénique, la plus étendue, comprenant la queue du pancréas. Elle est bordée par la grande courbure de l'estomac, la rate, la veine porte et les vaisseaux spléniques.

b) La partie duodénale, dans la boucle duodénale

c) La partie biliaire, la plus petite entourant le canal cholédoque.

2.- Les canaux pancréatiques

Ils sont au nombre de 10 à 40 et drainent le suc pancréatique dans le canal cholédoque. On distingue :

a) Un grand canal qui draine la partie gastro-splénique du

pancréas et se jette dans le canal cholédoque à l'endroit où celui-ci quitte la racine du foie et entre dans le méso-duodénum.

b) Un autre grand canal qui draine la partie duodénale du pancréas et se jette dans le canal cholédoque à quelques millimètres de son abouchement dans le duodénum.

c) De nombreux petits canaux qui drainent la partie biliaire du pancréas et se jettent dans le canal cholédoque tout au long de sa partie inférieure.

Chez le rat, la secrétion pancréatique ne se déverse pas dans le duodénum de la même manière que chez l'homme et le chien. Elle est drainée, comme nous l'avons vu par un grand nombre de canaux qui n'aboutissent pas directement dans le duodénum, mais dans la partie inférieure du cholédoque d'où elles gagnent ensemble le duodénum, (Delézenne, 1931).

C. DEROULEMENT DE L'EXPERIENCE

Nos expériences se réalisent en deux étapes.

Dans la 1ère étape, une administration intragastrique d'un substrat alimentaire est effectuée chez un groupe de rats nommés Rats Donneurs. Après différents intervalles de temps, les muqueuses de ces rats sont prélevées et extraites.

Lors de la 2ème étape, ces extraits de muqueuses sont injectés dans le tronc coeliaque d'un groupe de rats appelés Rats Receveurs, dont on prélève le suc pancréatico-biliaire afin d'en déterminer la concentration en amylase, lipase, trypsine ou chymotrypsine. Cette deuxième étape constitue le test biologique des extraits de muqueuses.

1.- a) Stimulation de la muqueuse duodénale du Rat Donneur.
b) Stimulation de la muqueuse duodénale de l'Homme Donneur.

2.- Test biologique de l'extrait de muqueuse chez le Rat Receveur.

1.- a) Stimulation de la muqueuse duodénale du Rat Donneur (Figure 2).

La souche de rat utilisée de manière courante est la souche Sprague-Dawley. Ce sont des rats mâles pesant entre 200 et 300 g (46 - 56 semaines). Tous les animaux utilisés sont en bonne santé. Après les avoir reçus de la maison Iffa Credo (Lyon, France), ils sont nourris au moins pendant 2 jours avec une nourriture standard U.A.R. (Genève, Suisse).

Théoriquement, un jeûne préopératoire de 24 heures permet d'obtenir un estomac quasiment vide. Pratiquement, 18 heures suiffisent; il est donc simplement nécessaire de supprimer la nourriture l'après-midi précédant l'expérimentation. Durant cette période, les animaux reçoivent de l'eau " ad libitum".

Différents substrats alimentaires sont introduits au moyen d'une sonde intragastrique dans l'estomac d'un groupe de rats nommés Rats Donneurs; ces animaux sont non anesthésiés. Ces substrats alimentaires ont été administrés sous forme de solutions aqueuses, sauf l'huile, sous forme d'émulsion. Cette forme d'administration est physiologique et, d'autre part, permet un bon contact du substrat avec la muqueuse digestive.

Le choix de la concentration du substrat alimentaire a été déterminé grâce à une étude réalisée dans notre laboratoire par Zaragoza et coll. en 1972. Cette étude faite sur l'absorption du glucose marqué au ^{14}C chez le rat nous a conduit au choix uniforme de 2 g/kg de poids corporel en solution à 20 % pour les études réalisées chez l'animal.

Dans le groupe des hydrates de carbone, nous avons choisi le glucose, le maltose et l'amidon; parmi les acides aminés et les protéines, la L-phénylalanine, un hydrolysat de lactalbumine et la caséine. L'huile d'arachides et la trioléine ont servi d'exemple pour les lipides. Celles-ci ont été émulsionnées à l'aide d'une ultrasonificatrice, (Sonifier B-12, Cell disruptor, Branson Sonic Power Company) dans les mêmes concentrations que celles qui ont été citées plus haut.

Après administration intragastrique de la solution à étudier, les rats sont décapités aux temps suivants = 0, 5, 15, 30, 45 et 60 minutes. La laparatomie est alors effectuée. Un fragment du duodénum est prélevé entre le pylore et le canal pancréatico-biliaire. Ce sont deux repères arbitraires, mais aisément discernables d'un animal à l'autre. Les lobules pancréatiques sont soigneusement détachés du duodénum; celui-ci est alors lavé par infiltration de 20 ml de solution physiologique. Les fragments duodénaux sont alors incisés longitudinalement et les muqueuses sont raclées à l'aide d'un scalpel. Cette muqueuse est alors pesée, puis homogénéisée finement dans un potter avec 5 fois son poids en NaCl isotonique 0,9 %.

Un pool de 4 à 5 muqueuses sont prélevées, ce qui correspond environ à 1-1.5 mg de muqueuse. L'homogénat est ensuite centrifugé, réparti dans des tubes en plastique par fraction de 0.250 ml et enfin congelé à - 20° C. Toutes ces opérations se font le plus rapidement possible, dans un bac contenant de la glace pilée. Cette 1ère étape est réalisée le même jour avec le même lot de Rat Donneurs. Le groupe de rats contrôles est constitué de rats à jeûn, tués par fracture cervicale et dont on prélève la muqueuse duodénale.

1.- b) Stimulation de la muqueuse duodénale de l'Homme Donneur

Deux étudiants en médecine sans affection gastro-intesti-

nale connue, à jeûn depuis la veille au soir avalent une sonde à aspiration-section de Charles Debray. Au moyen de cette sonde, localisée au moyen d'une radioscopie, de petits fragments de muqueuse duodénale (environ 10 mg) sont prélevés. En parallèle, une perfusion de NaCl isotonique 0,9 % placée dans une veine cubitale permet le prélèvement d'échantillons sanguins (20 ml). Après une prise de muqueuse basale (valeur contrôle) le sujet boit la solution à tester. Puis les doubles prélèvements se font 5, 15, 30, 45 et 60 min. plus tard. Les fragments de la muqueuse sont immédiatement lavés avec une solution physiologique, pesés sur une balance à torsion (Sauter, Allemagne Fédérale), homogénéisés dans un potter où ils sont dilués avec un volume égal à 100 fois leurs poids. Toutes ces opérations se font dans un bac contenant de la glace pilée. Ces extraits bruts sont alors centrifugés à 3500 g pendant 25 min. Le surnageant est prélevé et conservé à - 20° C.

2.- Test biologique des extraits de muqueuses chez le Rat Receveur (Figure 3).

La méthode a été mise au point par Hadjikhani et coll.(1970) à l'usage du pancréas endocrine. Nous l'avons modifiée pour l'appliquer à l'étude du pancréas exocrine. Cette méthode constitue un essai biologique indispensable permettant ainsi de tester l'effet de différents substrats alimentaires sur la muqueuse duodénale du rat ou de l'homme donneurs.

- Anesthésie des Rats Receveurs.

Nous avons évité l'utilisation de l'éther qui, malgré son effet rapide et son utilisation simple, entraîne souvent une dépression des centres respiratoires. C'est pourquoi nous avons choisi le Nembutal ou Sodium Pentobarbital.

L'animal doit être pesé. On lui injecte alors 50 mg/kg poids corporel. La dose qui représente une fraction de ml doit être injectée au moyen d'une seringue à tuberculine. La durée de l'anesthésie est d'environ 45 min. Le Nembutal ne provoque pas de broncho-secrétion chez un animal sain et ne cause pas de complication du genre de celles observées avec l'éther. Néanmoins si l'on désire une anesthésie plus longue, il est préférable d'utiliser l'uréthane.

10 min. après l'injection de Nembutal, les rats endormis sont posés sur leur face dorsale. La laparatomie est effectuée par une double incision latérale. Le duodénum est alors incisé longitudinalement sur une longueur d'environ 2 cm de part et d'autre de l'orifice pancréatico-biliaire. Un catéther de polyéthylène (P.E.50) est inséré dans le canal pancréatico-biliaire afin d'en prélever le suc.

On ne tient pas compte du suc pancréatico-biliaire s'écoulant pendant les 10 premières minutes, car l'insertion du catéther provoque un artéfact de stimulation qui se stabilise par la suite. Le jus est ensuite prélevé pendant 7 minutes afin de pouvoir mesurer une valeur enzymatique basale ou valeur zéro avant l'injection d'un extrait.

L'aorte et le tronc coeliaque de l'animal sont dégagés. Au moyen d'un catéther de polyéthylène serti d'une aiguille à injection, 0.250 ml d'extrait sont injectés dans le tronc coeliaque. Nous avons calculé la dilution des extraits, ainsi que le volume injecté de sorte à obtenir une réponse pancréatique maximale. L'injection se fait de la manière suivante = nous pénétrons, avec l'aiguille, dans le tronc coeliaque, en traversant l'aorte, jusqu'à l'embranchement des artères hépatique et gastro-duodénale. Le blanchiment du pancréas est un signe de bonne injection. Cette opération prend 4 à 6

secondes. Il est nécessaire de déplacer l'aiguille afin de permettre une irrigation du pancréas; ceci peut être réalisé de deux manières : soit, retirer l'aiguille en ne laissant que le biseau dans le tronc coeliaque, soit replacer l'aiguille dans l'aorte. Ces deux manipulations n'ont aucune influence sur les résultats. Le suc est prélevé par intervalle de 7 min. dans un tube placé dans la glace pilée et ceci pendant 35 min. A la fin de l'expérimentation, le jus est ensuite réparti de manière à permettre les dosages d'amylase, de trypsine, chymotrypsine et de lipase. Tous les tubes sont congelés à $-20^{o}C$ et dosés dans les trois semaines qui suivent l'opération.

D. DOSAGES DES ACTIVITES ENZYMATIQUES.

1. Introduction

Il est bien connu que la propriété caractéristique des enzymes est la catalyse de réactions chimiques bien définies. Comme dans le cas de cinétique chimique, l'activité enzymatique est déduite de la vitesse initiale de la réaction effectuée dans des conditions bien déterminées (pH, température, par ex.) La concentration du substrat doit être telle que la cinétique de la réaction soit d'ordre O. En d'autres termes, toutes les mesures doivent être réalisées de telle sorte qu'il y ait une relation linéaire entre l'activité mesurée et la concentration en enzymes. D'autre part, le substrat de l'enzyme doit être choisi de telle sorte que son hydrolyse définisse l'activité d'une seule enzyme. Dans certains cas, cependant, le substrat est hydrolysé par un groupe d'enzymes de structure voisine, mais non identique. C'est le cas de l'hydrolyse du BAEE par les 2 trypsinogènes de rat (Vandermeers et coll. 1969).

2. Dosage enzymatique de l'amylase

2.1. Principe

Nous avons choisi une méthode amyloclastique pour doser l'α-amylase présente dans le suc pancréatico-biliaire du rat. Elle a été mise au point par Smith et coll. (1957) et modifiée par Richterich (1971). L'amidon est dégradé par l'α-amylase en dextrines et en sucres (maltose-glucose).

Par adjonction d'iode, l'amidon et non ses produits de dégradation, induit une coloration bleue (combinaison iode-amidon) dont l'intensité est directement proportionnelle à la concentration d'amidon. L'activité de l'enzyme est déterminée par la mesure de la diminution de la coloration bleue pendant l'incubation en présence d'enzymes.

L'enzyme se désactivant très rapidement à un pH inférieur à 6.5 et supérieur à 9, Richterich (1971) a déterminé que le pH réactionnel optimal est à 7.4.

Tous les halogénures (sauf les fluorures) des métaux alcalins, ainsi que ceux du magnésium, du calcium et du baryum accélèrent l'hydrolyse de l'amidon. L'action est la plus marquée pour le NaCl 0.05 M. qui est ajouté à cet effet au milieu réactionnel.

Quant à l'acide sorbique, il est ajouté comme antiseptique pour stabiliser la solution d'amidon.

2.2. Préparation des solutions

Tous les produits indiqués proviennent de chez Merck (Darmstadt, Allemagne fédérale).

a) Tampon collidine - HCl 0.05 M, NaCl 0.05 M, pH 7.5.

Collidine conc.	: 12.12 g.
HCl 1 N	: 50 ml.
NaCl	: 5.84 g.
H_2O ad	: 2000 ml.

Ce tampon reste stable pendant plusieurs mois à température ambiante. Vérifier le pH chaque semaine.

b) Révélateur

KIO_4	: 50 mg/100 ml	: 0.5 ml
KI	: 2 g /100 ml	: 5.0 ml
HCl 0.1 N		: 5.0 ml
H_2O ad		: 1000 ml

Ce révélateur reste stable à température ambiante, mais doit être conservé à l'abri de la lumière.

c) Solution saturée à froid d'acide sorbique

On prépare environ 1000 ml d'une solution d'environ 2 % qu'on laisse reposer environ une semaine et qui est filtrée sur papier filtre usuel.

d) Solution d'amidon 6.2. mM - acide sorbique 18 mM.

Amidon	: 1 g
Solution d'acide sorbique	: 50 ml
Ajouter 3 x 300 ml de la solution bouillante d'acide sorbique	
Ramener à température ambiante	
Acide sorbique ad	: 1000 ml

Cette solution est stable pendant plusieurs mois à température ambiante.

a) Tampon - substrat

Tampon collidine (a) = 1 partie

Substrat amidon (d) = 1 partie

Ce tampon - substrat se prépare juste avant le dosage.

2.3. Matériel

- Tubes en plastique (15 x 110 mm.)
- Tubes en plastique de 5 ml pour les dilutions des sucs pancréatico-duodénaux.
- 1 pipette - seringue de 5 ml.
- Des pipettes à constriction de 10, 250 et 500 µl.
- 1 bain-marie à 37°C
- 1 photomètre Eppendorf, lampe Hg, filtre Hg 578, macrocuvette de 1 cm. de chemin optique.
- 1 chronomètre.

2.4. Préparation des sucs.

Avant le dosage, il faut dégeler les tubes contenant les jus pancréatico-duodénaux qui sont dilués 1:100 dans du tampon PO_4 0.4 M pH : 7.4. Cette décongélation se fait à 4° C. Les dilutions ultérieures se font alors selon les concentrations en amylase des sucs; elles varient entre 1:8000 et 1:64000. Ce travail se fait à froid.

Nous avons constaté qu'il était inutile de faire un Blanc pour chaque échantillon de suc. En effet, les dilutions sont telles que les variations d'un blanc à l'autre sont quasi nulles. Nous faisons donc deux Blancs pour chaque type de dilution inclus dans l'expérience.

D'autre part, pour chaque analyse d'un échantillon, nous faisons trois dilutions à simple. Nous obtenons ainsi trois résultats qui, multipliés par le facteur de dilution, doivent nous donner trois valeurs semblables.

2.5. Dosage proprement dit.

	BLANC	ANALYSE
Tampon - substrat	500 µl	500 µl
H Cl 0.1.N	250 µl	-
Placer les tubes dans un bain à 37° C pendant 10 min.		
Pipeter toutes les 10 sec. et mélanger les tubes.	10 µl	10 µl
Incuber exactement 30 min. et sortir les tubes du bain.		
Révélateur	5 ml.	5 ml.

Lire tous les échantillons entre 10 et 120 min. après la fin de l'expérience à l'Eppendorf dans les conditions indiquées sous 2.3.

2.6. Calculs

Afin que l'activité de l'amylase soit proportionnelle à la quantité d'enzyme présente, l'extinction de l'Analyse doit être supérieure à la moitié de l'extinction du Blanc, c'est-à-dire que la fraction

$\frac{E_b - E_a}{E_b}$ doit être égale ou inférieure à 0.5. Si le rapport est supérieur à 0.5 le dosage doit être répété avec des dilutions plus élevées.

Selon les nouvelles conventions, une Unité Internationale correspond à la quantité d'amylase capable d'hydroliser, dans les conditions optimales, 1 micro-équivalent de liaison glucidique, par minute.

Le témoin, qui contient 0.5 ml d'une solution à 0.1 % d'amidon, soit 500 μg d'amidon sert, dans ce cas particulier de standard. Le poids moléculaire du glucose étant de 180, celui d'un résidu de glucose dans un polysaccharide est de 162 = ainsi le témoin contient $\frac{500}{162}$ microéquivalents de liaison glucosidique.

$$IU = \frac{E_b - E_a}{E_b} \cdot \frac{500}{162} \cdot \frac{1000}{0.02} \cdot \frac{1}{30} \ \mu \text{Moles min}^{-1} \cdot \text{litre}^{-1}.$$

$$\boxed{IU = \frac{E_b - E_a}{E_b} \cdot 5166 \ \mu \text{Moles min}^{-1} \cdot \text{litre}^{-1}.}$$

---

3. Dosage enzymatique de la lipase

3.1. Choix de la méthode

Comme pour l'amylase, il existe un très grand nombre de méthodes permettant de déterminer la lipase pancréatique (glycérol ester hydrolase, EC 3.1.1.3). Parmi les méthodes turbidimétriques, néphélométriques, colorimétriques et potentiométriques, ce sont ces dernières qui sont les plus sensibles. En effet, elles consistent à déterminer les acides gras libérés lors de la rupture des liaisons esters par l'enzyme. Mais nous avons choisi une méthode turbidimétrique spécifique et suffisamment sensible pour doser la lipase présente en quantité relativement importante dans le suc pancréatico-duodénal. Nous avons donc modifié à notre usage un kit permettant de déterminer la lipase sérique (Merz et Dade, Liège, Belgique).

3.2. Principe

La lipase catalyse la scission des triglycérides en glycérides et en acides gras libres. Dans cette méthode, la diminution de la turbidité d'une émulsion d'huile d'olive est mesurée spectrophotométriquement. La diminution de la turbidité est proportionnelle à la concentration en lipase.

- Choix du substrat. Depuis la première utilisation d'une émulsion d'huile d'olive comme substrat pour la lipase par Cherry et coll. (1932) de nombreux auteurs ont appuyé ce choix. En effet, la lipase pancréatique hydrolyse préférentiellement les esters d'acides gras à longues chaînes. D'autres substrats tels que la tributyrine et les naphtyl-esters reflètent tout d'abord l'activité d'autres estérases. (Sarda et coll, 1957).

  D'autre part, les estérases sont inhibées par la présence de sel biliaire (désoxycholate) dans le substrat et par l'utilisation d'un pH plus élevé que celui de Cherry et coll. (1932).

- Conditions de mesure : Selon Sarles et coll. (1963) la lipase n'est stable à 0°C que pendant 2 heures. C'est pourquoi après constatation de cette rapide inactivation, nous avons toujours dosé immédiatement cette enzyme dès la fin de l'expérimentation.

3.3. Préparation des solutions

a) Tampon. 50 mM/l Tris (hydroxyméthyl) aminométhane, 11 mM/l Désoxycholate, 0.07 mM/l Carbonate de Calcium, 14.5 mM/l Borate, pH 9.1 à 37° C.

b) Substrat de triglycérides.
Le kit contient 15 ml d'une solution d'huile d'olive à 1%. Il est nécessaire d'ajouter 1 ml de cette solution, goutte à goutte, à 25 ml du tampon préparé sous a). Ce substrat est préparé facilement avant chaque expérience.

3.4. Matériel

- Tubes en plastique de 5 ml.
- Micropipettes de 0.050 ml.
- 1 bain-marie à 37° C.
- Cuvettes de verre OS de 1 cm. de chemin optique.
- 1 chronomètre.
- 1 spectrophotomètre, Beckman D8, longueur d'onde 500 nm.

3.5. Préparation des sucs

Les sucs pancréatico-duodénaux sont dilués 1:4000 et 1:6000 avec le tampon décrit sous 3.3. a). immédiatement après la fin de l'expérimentation chez le rat.

3.6. Dosage proprement dit.

	BLANC	ECHANTILLON
Substrat	4.0 ml	4.0 ml
Placer dans le bain à 37° C. pendant 20 min.		
Suc pancréatico-duodénal dilué	--	0.2 ml
Mélanger par inversion (ne pas agiter !) et lire immédiatement l'absorption contre le tampon.	A_{B1}	A_{S1}
Replacer les tubes à 37° C. pendant exactement 20 min.		
Mélanger avec précaution par inversion et lire immédiatement l'absorption contre le tampon.	A_{B2}	A_{S2}

Dans nos conditions, une unité de lipase (rCCU - revised Cherry and Crandall Unit) est définie comme étant la quantité d'enzyme nécessitant 1 ml 0.05 N NaOH par minute pour neutraliser l'acide libéré par hydrolyse.

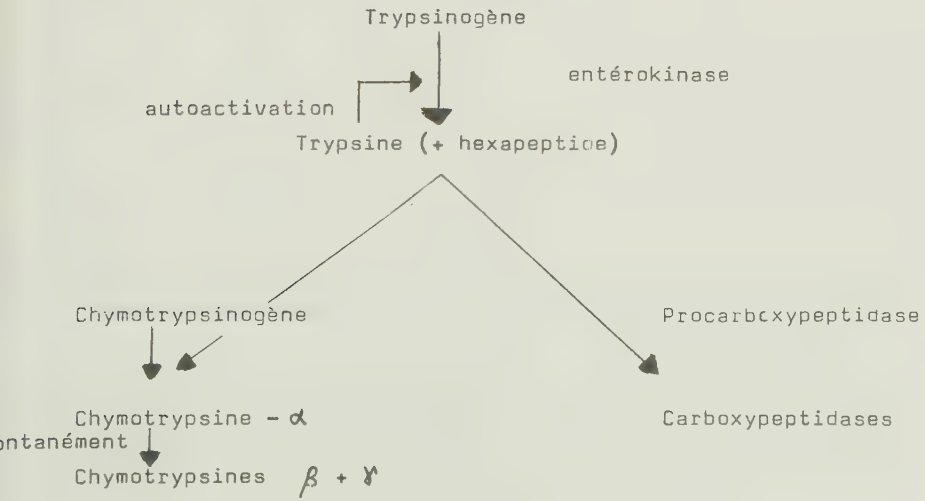
Calculs : $\frac{A_{S1} - A_{S2}}{A_{S1}} \times 35 - \frac{A_{B1} - A_{B2}}{A_{B1}} \times 35$ rCCU

4. Dosage enzymatique de la trypsine

4.1. Activation du trypsinogène et du chymotrysinogène

La trypsine et la chymotrypsine sont présentes dans le suc à l'état de précurseurs inactifs, les zymogènes. In vivo, lorsque le suc pancréatique pénètre dans le duodénum, l'entérokinase transforme le trypsinogène en trypsine, cette dernière transformant à son tour les précurseurs en enzymes actifs.

Schéma de l'activation "in vivo" du trypsinogène, chymotrypsinogène et de la procarboxypeptidase.



In vitro, les zymogènes devront être activés par la trypsine avant leur dosage; le trypsinogène peut être indifféremment activé par l'entérokinase ou la trypsine. Cette étape doit être soigneusement contrôlée de manière à obtenir de façon reproductible une transformation totale du zymogène en enzyme actif. A cet effet, nous avons étudié la cinétique d'activation du trypsinogène en trypsine (NFU/ml) dans le suc pancréatico-biliaire, à 4° C. (Figure 4).

Après avoir comparé les conditions d'activation en présence de trypsine ou d'entérokinase, nous avons constaté que nous obtenions des activités de trypsine et de chymotrypsine légèrement supérieures lorsque l'activation est faite avec la trypsine. C'est pourquoi nous avons choisi cette dernière pour l'activation des proenzymes.

- Méthode d'activation proprement dite :

	Blanc	Analyse
Tampon A : PO_4 0.1 M pH = 5.8	500 µl	500 µl
Trypsine 0.2 mg/ ml Tampon A	10 µl	10 µl
Suc pancréatico-biliaire	--	30 µl
Tampon A.	30 µl	--

4.2. Principe de dosage

L'activité tryptique est mesurée selon la méthode de Schwert et Takenaka (1955) et modifiée pour être conforme aux conditions du National Formulary, XII^{e} édition. L'essai est basé sur

l'hydrolyse du BAEE (Fluka, Buchs, Suisse) au niveau de la liaison ester. La trypsine hydrolyse les peptides, les amides et les esters au niveau des liaisons carboxyles entre la lysine et l'arginine. Elle possède une action faible sur les protéines natives.

N - Benzoyl - L-arginine - ethyl-ester + H_2O $\xrightarrow{\text{trypsine}}$

N - Benzoyl - L-arginine + éthanol.

Cette hydrolyse provoque une augmentation de la densité optique à 253 nm.

4.3. Matériel

- Spectrophotomètre Beckman DB.
- Chronomètre.
- Micropipette de 0.2 ml.
- Pipettes de 5 ml.
- Cuves de quartz, 1 cm. de chemin optique.

4.4. Dosage proprement dit.

- Réactifs : Tampon PO_4 67 mM pH = 7.6
  1 mM HCl
- Substrat : 0.25 mM BAEE dans tampon PO_4 67 mM pH = 7.6

	Analyse	Contrôle
Substrat	3.0 ml	3.0 ml
1 mM HCl	--	0.2 ml
Solution du jus pancréatique activé	0.2 ml	--

L'augmentation de la densité optique doit être mesurée au spectrophotomètre DB, longueur d'onde 253 mμ, à 25° C. pendant au moins 5 minutes. La vitesse d'hydrolyse est linéaire pendant au moins 6 minutes et est proportionnelle à la concentration d'enzyme présente dans l'échantillon.

Comme standard, nous utilisons une trypsine bovine lyophilisée cristallisée 3 fois, dont l'activité n'est pas inférieure à 3000 NFU/mg matériel. (Miles-Seravac, Lausanne, Suisse). D'autre part, nous déterminons lors de chaque expérience l'activité tryptique d'un échantillon de suc pancréatique provenant d'un pool de référence.

4.5. Calculs

L'unité de trypsine est définie comme étant la quantité d'enzyme induisant une augmentation de l'extinction de 0.003 à 253 nm par minute à 25°C.

$$NFU = \frac{\langle \Delta E\ 253 \rangle\ /min \times 5}{0.003}$$

---

5. Dosage enzymatique de la chymotrypsine

5.1. Activation du chymotrypsinogène : se rapporter au paragraphe 4.1.

5.2. Principe de dosage :

Les activités chymotryptiques sont mesurées selon la méthode de Schwert et Takenaka (1955) et modifiée pour se conformer aux conditions du National Formulary, XII^{e} édition. L'essai est basé sur l'hydrolyse de l'ATEE (Fluka, Buchs, Suisse) au niveau de la liaison ester.

N-acétyl - L-tyrosine - éthyl-ester + H_2O . chymotrypsine → N-acétyl - L-tyrosine + éthanol.

Cette hydrolyse induit une diminution de la densité optique à 237 nm.

Les chymotrypsines ont une spécificité relativement large; elles hydrolysent le plus rapidement les peptides tyrosyle, tryptophanyle et phénylalanyle, mais également une grande variété de résidus aminoacyle.

5.3. Matériel se référer au paragraphe 4.3.

5.4. Dosage proprement dit

- Réactifs : Tampon PO_4 67 mM pH = 7.0
  1 mM HCl
- Substrat : 9.34 mM ATEE dans tampon PO_4 67 mM pH = 7.0

	Analyse	Contrôle
Substrat	3.0 ml	3.0 ml
1 mM HCl	--	0.2 ml
Solution du jus pancréatique activé	0.2 ml	--

La diminution de la densité optique est mesurée au spectrophotomètre DB, longueur d'onde 237 nm, à 25° C pendant au moins 4 minutes. La vitesse de l'hydrolyse reste constante pendant au moins 3 minutes.

Comme standard, nous utilisons une α-chymotrypsine bovine lyophilisée, cristallisée 3 fois dont l'activité n'est pas inférieure à 1200 NFU/mg. (Miles-Seravac, Lausanne, Suisse). Cette préparation est contaminée par une quantité de trypsine qui n'est pas supérieure à 15 NFU/mg. De même que pour la trypsine, nous déterminons lors de chaque expérience les activités chymotryptiques d'un échantillon de suc pancréatique provenant d'un pool de référence.

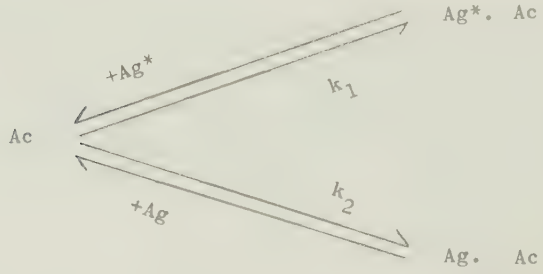
5.5. Calculs

L'unité de "chymotrypsine" est définie comme étant la quantité d'enzyme induisant une diminution de l'extinction de 0.0075 à 237 nm par minute à 25° C.

$$\text{NFU} = \frac{\langle \Delta E \ 237 \text{ nm/min} \rangle \times 5}{0.0075}$$

E. DOSAGES RADIOIMMUNOLOGIQUES DU TRYPSINOGENE ET DE L'AMYLASE.

1) Principe : le dosage radioimmunologique est basé sur l'inhibition compétitive entre les antigènes marqué et non marqué pour un anticorps spécifique. L'antigène non marqué, en déplaçant l'antigène marqué, induit une diminution de la radiation émise par le complexe antigène-anticorps.



Cette diminution de la radiation du complexe est une mesure de l'antigène non marqué.

2) Les dosages radioimmunologiques du trypsinogène et de l'amylase de rat ont été réalisées selon Temler (1972).

Le trypsinogène et l'amylase de rat ont été extraits selon Vandermeers et coll. (1969, 1968). Ces enzymes ont été marquées au ^{125}NaI selon Greenwood et coll. (1963). La purification des enzymes marquées selon Felber (1966). Les méthodes d'incubation et de séparation du complexe enzyme marquée - anticorps réalisées selon Hales et coll. (1963).

3) Cette méthode radio-immunologique a l'avantage d'être très sensible et spécifique, ces deux qualités dépendant de l'avidité et de la spécificité de l'anticorps pour son antigène et de l'activité spécifique de l'antigène marqué.

4) En conclusion, une enzyme peut donc être déterminée de deux manières distinctes : d'une part, par dosage radioimmunologique où l'anticorps spécifique reconnaîtra le site antigènique de la molécule et, d'autre part, par une méthode biologique qui fera intervenir le site enzymatique de la molécule. Ces deux sites peuvent être identiques ou distincts l'un de l'autre. Dans le deuxième cas, la méthode radioimmunologique permettra de mesurer une enzyme même si elle est biologiquement inactive, telle la proenzyme, par exemple.

III. R E S U L T A T S

Après l'injection de divers extraits de muqueuses duodénales chez le rat récepteur, le jus pancréatico-biliaire de ce dernier a été recueilli durant 35 min. Nous n'avons pas étudié la secrétion pancréatique du rat pendant une période plus longue, car il a été démontré que la diversion du suc pancréatique pendant plus d'une heure entraîne un état d'hypersécrétion enzymatique chez le rat porteur d'une fistule pancréatique (Geratz et coll. 1974).

La stimulation maximale de l'enzyme correspondant au type de surcharge administré se situe, chez le rat récepteur, entre 14 et 21 min. après l'injection des extraits; c'est pourquoi, nous avons choisi cet intervalle de temps pour la discussion des résultats sauf dans le cas de surcharges de glucose ou d'amidon où la stimulation d'amylase a lieu entre 7 et 14 min. après injection des extraits.

Expression des résultats

Toutes les valeurs figurant dans le texte et sur les tableaux représentent les moyennes arithmétiques accompagnées des erreurs standards de la moyenne.

- On nomme moyenne arithmétique la somme des valeurs de la variable, divisée par le nombre de cas. Elle est notée = $\bar{x}$

$$\bar{x} = \frac{\sum x_j}{n}$$

où n : nombre total de valeurs de l'échantillon.
x_j : une des valeurs observées; j varie de 1 à n.

- L'erreur standard de la moyenne (ESM) est égale à l'erreur standard (ES) estimée de la population d'où l'on a tiré l'échantillon, divisée par l'effectif de l'échantillon :

$$(ESM)^2 = \frac{(ES)^2}{n} = \frac{(x-\bar{x})^2}{n\ (n-1)}$$

$$ESM = \sqrt{\frac{(x-\bar{x})^2}{n\ (n-1)}}$$

La signification statistique des résultats est déterminée par le test "t" de Student.

(Martin,1967)

Vu le nombre important des tableaux, nous avons jugé utile de représenter sur des figures la cinétique d'activité des extraits de muqueuses pour chaque substrat alimentaire choisi.

A. CONTROLES

Avant d'étudier l'effet des aliments sur le pancréas exocrine par l'intermédiaire du duodénum, nous avons voulu tester le système que nous avons choisi et procédé aux contrôles suivants.

1) Nous nommons jus pancréatico-biliaire basal le suc prélevé pendant 35 min. chez un groupe de rats qui n'a subi aucune injection d'extraits de muqueuses duodénales dans le tronc coeliaque.

   Durant cet intervalle de temps, nous n'avons pu observer aucune variation significative des 3 enzymes testées =

trypsine (Tableau 1), amylase (Tableau 2) et lipase (Tableau 3).

2) Comme les extraits de muqueuses duodénales sont dissouts dans du NaCl isotonique 0.9 %, nous avons injecté dans le tronc coeliaque 0.250 ml de cette solution afin de déterminer si cette dernière exerce un effet sur le pancréas exocrine.

Nous avons observé les phénomènes suivants : en ce qui concerne la trypsine (Tableau 1), nous n'avons constaté aucune différence significative entre les taux mesurés après injection de NaCl et ceux déterminés lors du prélèvement des sucs pancréatico-biliaires basaux. Il en est de même pour l'amylase (Tableau 2), et ceci pendant toute la durée de l'expérience. Quant à la lipase (Tableau 3), les valeurs mesurées entre 14 et 21 min. après l'injection n'indiquent pas d'élévation significative entre les deux groupes. Nous avons pu noter une faible stimulation de lipase ($p < 0.02$) immédiatement après l'injection de NaCl (7 - 14 min.)

3) Nous avons injecté dans le tronc coeliaque de plusieurs rats de la Cholécystokinine - Pancréozymine (Boots) (CCK-PZ) afin de vérifier si cette hormone gastro-intestinale stimule globalement la sécrétion enzymatique du pancréas dans le modèle expérimental que nous avons choisi. (Tableau 4).

Avec 0.5 et 1.0 UCHR (Unité Crick, Harper et Raper), nous avons constaté une stimulation d'amylase égale, respectivement, à 7 et 16 fois le taux de base. La stimulation de lipase est d'environ 3 fois avec 0.5 UCHR et 9 fois avec 1 UCHR,

Pour la trypsine et la chymotrypsine, nous avons choisi des concentrations plus élevées de CCK-PZ car ces enzymes

paraissent être moins sensibles à cette hormone.

Pour la trypsine, la valeur de base (avant injection) est triplée avec 1.0 UCHR et quadruplée avec 5.0 UCHR. En utilisant les mêmes unités, nous avons constaté une stimulation quadruple de chymotrypsine (1.0 UCHR) et de 4.5 fois avec 5 UCHR.

4. Nous appelons "rats contrôles" les rats receveurs ayant reçu dans le tronc coeliaque une injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées chez un groupe de rats donneurs à jeûn non surchargés.

Pour la trypsine (Tableau 1) il n'y a pas de différence significative entre les taux mesurés dans les jus pancréatico-biliaires basaux, ceux des rats contrôles et ceux des rats injectés avec du NaCl. Il en est de même pour l'amylase (Tableau 2).

En ce qui concerne la lipase (Tableau 3), nous avons pu remarquer une différence non significative entre les taux d'enzymes déterminés dans les sucs basaux et ceux recueillis après injection de NaCl. Mais les rats contrôles ont une valeur de lipase plus élevée que ceux dont on a prélevé le suc basal ($p < 0.001$) et que ceux qui ont été injectés avec du NaCl 0.9 % ($p < 0.005$).

B. ADMINISTRATIONS INTRAGASTRIQUES D'HYDRATES DE CARBONE CHEZ LE RAT.

Parmi ce groupe de substrats alimentaires, nous avons choisi le glucose, le maltose et l'amidon.

1) Administrations intragastriques de glucose. (Figure 5)

Une injection dans le tronc coeliaque d'extraits de muqueuses duodénales de rats surchargés en glucose et tués

5 min. plus tard induit une stimulation du taux d'amylase entre 7 et 14 min. après l'injection (4982 ± 489 IU/ml) (Tableau 5). Cette valeur est significativement plus élevée ($p < 0.025$) lorsqu'on la compare à celle des rats contrôles (3493 ± 345 IU/ml). De 5 à 15 min. les taux d'amylase baissent pour atteindre (3338 ± 345 IU/ml) 30 min. après la surcharge du glucose, la stimulation d'amylase est maximale = 8548 ± 806 IU/ml. Cette valeur est significativement plus élevée que celle des rats contrôles ($p < 0.001$) ainsi que celle observée dans les sucs recueillis après injection d'extraits de muqueuses prélevées 5 min. après surcharge de glucose ($p < 0.005$) et 15 min. plus tard ($p < 0.001$). 1 heure après la surcharge, les taux d'amylase sont 6533 ± 633 IU/ml, valeur toujours significativement plus élevée ($p < 0.001$) que celle des rats contrôles.

Les activités tryptiques (Tableau 6) déterminées 5, 30 et 60 min. après la surcharge orale de glucose ne sont pas significativement différentes des valeurs dosées chez les rats contrôles (360 ± 40 NFU/ml). Elles sont respectivement = 320 ± 58, 289 ± 35 et 417 ± 39 NFU/ml.

Dans les extraits de muqueuses duodénales, nous avons procédé à une détermination de glucose et d'insuline respectivement selon Dubowski (1962) et Hales et al. (1963) avec de l'insuline de rat comme standard. (Tableau 7). Nous constatons qu'il existe une absorption intestinale de glucose; celui-ci s'élève 5 min. après la surcharge, atteint un plateau 15, 30 et 45 min. plus tard, et diminue 60 min. après la surcharge. Néanmoins, il n'existe pas de parallélisme entre ces valeurs et celles d'amylase sécrétée par le pancréas exocrine au cours des injections des divers extraits prélevés lors de surcharges de glucose. D'autre part, les taux de glucose présents dans la muqueuse sont inférieurs à ceux déterminés dans le sang périphérique de 6 rats à jeûn (137 ± 4 mg/100 ml). En ce qui concerne l'insuline, les valeurs ne varient pas au cours du temps.

Il existe un parallélisme entre le dosage enzymatique et le dosage radioimmunologique de l'amylase dans le suc du rat receveur après injection d'extraits de muqueuses prélevées 30 min. après la surcharge orale de glucose. Les mêmes constatations ont pu être faites en ce qui concerne les taux de trypsine (Tableau 8).

2) Administrations intragastriques de maltose (Figure 6)

Le maltose est un disaccharide (glucose - 4 -α- glucoside) dont le poids moléculaire est de 342.3.

L'injection d'extraits de muqueuses duodénales de rats surchargés avec du maltose et tués 5 min. plus tard entraîne, chez le rat récepteur, entre 14 et 21 min. après l'injection une stimulation du taux d'amylase qui s'élève à 16002 ± 1036 IU/ml. (Tableau 9). Un plateau est atteint 15 min. (18966 ± 950 IU/ml) et 30 min. (17959 ± 863 IU/ml) plus tard. L'activité amylasique décroît significativement ($p < 0.001$) 45 et 60 min. après la surcharge (6648 ± 230 et 8289 ± 1036 IU/ml). Toutes ces valeurs sont significativement supérieures ($p < 0.001$) à celles des valeurs contrôles.

Les taux de trypsine (Tableau 10) évalués 5 et 45 min. après la surcharge ne sont pas significativement différents des valeurs contrôles (334 ± 29 NFU/ml). Celles déterminées 15 et 30 min. après la surcharge sont significativement inférieures aux valeurs contrôles; les taux sont respectivement (178 ± 25 NFU/ml; $p < 0.01$ et 198 ± 21 NFU/ml, $p < 0.02$). 60 min. après la surcharge, les activités tryptiques s'élèvent significativement (597 ± 108 NFU/ml) par rapport aux valeurs contrôles ($p < 0.005$.)

Quant aux activités lipasiques (Tableau 11) dosées 5 min. après la surcharge (8320 ± 644 rCCU/ml), elles sont inférieures ($p < 0.005$) aux valeurs contrôles (9488 ± 310 rCCU/ml). 15 min. plus tard elles augmentent et attei-

gnent 12433 ± 787 rCCU/ml ($p < 0.001$). 30 min. après la surcharge, les taux de lipase diminuent à 6812 ± 406 rCCU/ml et sont significativement inférieures aux valeurs contrôles ($p < 0.001$). Une heure plus tard, ils croissent à nouveau et sont supérieurs aux valeurs contrôles ($p < 0.001$).

3) Administrations intragastriques d'amidon (Figure 7).

L'amidon est un polysaccharide dont la formule est la suivante = $(C_6H_{10}O_5)_n$.

Les activités amylasiques (Tableau 12) déterminées dans le suc pancréatico-biliaire du rat receveur 7 - 14 min. après injection d'extraits de muqueuses prélevées 5 min. après la surcharge d'amidon s'élèvent à 14536 ± 858 IU/ml. Les taux mesurés 15, 30 et 45 min. après la surcharge sont comparables à ceux mesurés 5 min. plus tard, ce qui montre un plateau de stimulation. Ces valeurs sont respectivement = 14718 ± 849, 13076 ± 818, 16978 ± 565 IU/ml. Une heure après la surcharge, les taux diminuent 5506 ± 436 IU/ml ($p < 0.005$). Toutes les valeurs mesurées aux différents temps de prélèvement de la muqueuse sont toutes significativement ($p < 0.001$) supérieures aux valeurs contrôles (3493 ± 345 IU/ml).

Les taux de lipase (Tableau 13) dosés 15 et 45 min. après la surcharge orale d'amidon sont inférieurs aux valeurs contrôles; ces taux sont respectivement 6654 ± 491 rCCU/ml, $p < 0.001$ pour 15 min. et 7397 ± 907 rCCU/ml, $p < 0.005$ pour 30 min.

Les activités tryptiques (Tableau 14) évaluées 5 min. après la surcharge indiquent une augmentation de trypsine (659 ± 88 NFU/ml), valeur plus élevée que les valeurs contrôles ($p < 0.005$). 30 et 60 min. après la surcharge, les taux qui sont respectivement 405 ± 97 et 429 ± 48 NFU/ml ne sont pas différents des valeurs contrôles (360 ± 40 NFU/ml).

C. ADMINISTRATIONS INTRAGASTRIQUES DE PROTEINES CHEZ LE RAT.

Pour ce groupe nous avons testé la L-phénylalanine, un hydrolysat de lactalbumine et la caséine.

1) Administrations intragastriques de L-phénylalanine (Figure 8).

Une injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 5 et 15 min. après une surcharge de L-phénylalanine (Tableau 15) entraîne chez le rat receveur une stimulation de trypsine (1038 ± 127 et 1180 ± 125 NFU/ml) significative ($p < 0.001$) par rapport aux valeurs contrôles (334 ± 29 NFU/ml). 30 min. après la surcharge, les valeurs tryptiques (484 ± 86 NFU/ml) baissent ($p < 0.005$) mais restent plus élevées que les valeurs contrôles ($p < 0.025$). 45 et 60 min. plus tard, les taux qui sont respectivement 589 ± 155 NFU/ml et 567 ± 64 NFU/ml sont néanmoins plus hauts que les valeurs de référence ($p < 0.02$ et $p < 0.01$).

Les activités amylasiques (Tableau 16) dosées 15 min. après la surcharge (2045 ± 427 IU/ml) sont inférieures ($p < 0.005$) aux valeurs de référence (3769 ± 262 IU/ml). Quant aux valeurs évaluées 45 min. après la surcharge (4834 ± 238 IU/ml) elles ne sont pas différentes des valeurs contrôles citées plus haut.

Les taux de lipase (Tableau 17) estimés 5, 30 et 60 min. après la surcharge sont respectivement 8874 ± 334 rCCU/ml, 8443 ± 291 rCCU/ml et 7949 ± 1169 rCCU/ml; ils ne sont pas différents des valeurs contrôles (9488 ± 310 rCCU/ml).

Les déterminations, dans les muqueuses duodénales, de l'azote total par microméthode Kjeldahl (réalisés par le Laboratoire Nestlé, Orbe) indiquent que celui-ci n'augmente pas après la surcharge de L-phénylalanine.(Tableau 18).

2) Administrations intragastriques d'hydrolysat de lactalbumine. (Figure 9).

Le Nesmida (Nestlé, Vevey) est un hydrolysat partiel de lactalbumine préparé par exposition de la protéine aux enzymes protéolytiques du pancréas (notamment la trypsine, la chymotrypsine et les carboxypeptidases). Ces enzymes hydrolysent les liaisons peptidiques de la protéine libérant ainsi des acides aminés et des peptides de longueur variable contenant au moins 7 acides aminés.

La composition en acides aminés de cet hydrolysat de lactalbumine est indiqué sur le tableau 19. Elle a été déterminée par Nestlé (Vevey, Suisse).

L'injection de muqueuses duodénales prélevées 5 et 45 min. après la surcharge d'hydrolysat de lactalbumine (Tableau 20) induit entre 14 et 21 min. une stimulation biphasique de trypsine. Ces valeurs sont respectivement 651 $\pm$ 47 et 1259 $\pm$ 154 NFU/ml. Ces deux valeurs sont significativement supérieures ($p < 0.001$) aux valeurs de référence (334 $\pm$ 29 NFU/ml). Les taux observés 15 min. après la surcharge (336 $\pm$ 76 NFU/ml) ne sont pas différents des taux de contrôle. 30 min. plus tard, les taux augmentent et atteignent 472 $\pm$ 39 NFU/ml. Mais ces taux ne sont pas significativement supérieurs à ceux remarqués à 15 min. Une heure après la surcharge, les valeurs tryptiques (373 $\pm$ 34 NFU/ml) ne sont pas différentes des valeurs contrôles.

Les activités amylasiques (Tableau 21) mesurées 5 min. (4259 $\pm$ 547 IU/ml), 15 min. (3482 $\pm$ 259 IU/ml) et 30 min. (4835 $\pm$ 173 IU/ml) après la surcharge ne sont pas significativement différentes des valeurs contrôles (3769 $\pm$ 262 IU/ml). Quant à celles dosées 45 min. plus tard (2619 $\pm$ 317 IU/ml) elles sont inférieures aux valeurs contrôles ($p < 0.02$) de même que celles déterminées 60 min. plus rard (1928 $\pm$ 230 IU/ml), ($p < 0.005$.).

Les taux de lipase (Tableau 22) observés 5 min. (9068 $\pm$ 761 rCCU/ml), 30 min. (7929 $\pm$ 1006 rCCU/ml) et 45 min. (7854 $\pm$ 927 rCCU/ml) sont tous non significativement différents des valeurs contrôles (9488 $\pm$ 310 rCCU/ml).

La détermination de l'azote total (Tableau 23) démontre qu'il n'y a pas de différence entre les valeurs mesurées dans les muqueuses de rats à jeûn et celles dosées 5, 15, 30 et 45 min. après la surcharge.

La comparaison entre les dosages enzymatique et radio-immunologique de trypsine dans le suc pancréatico-biliaire du rat receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 45 min. lors d'une surcharge d'hydrolysat de lactalbumine indique un parallélisme des résultats. Ceci confirme que lors du test enzymatique, l'activation des granules zymogènes a été effectuée de manière complète. (Tableau 24).

3) Administrations intragastriques de caséine. (Figure 10)

L'α-caséine est une protéine dont le poids moléculaire est égal à 121.700.

Entre 14 et 21 min. après l'injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 5 et 45 min. après une surcharge intragastrique de caséine, nous observons une stimulation biphasique de trypsine. (Tableau 25). Ces valeurs atteignent respectivement 863 $\pm$ 67 et 834 $\pm$ 110 NFU/ml et sont toutes deux significativement supérieures ($p < 0.001$) aux valeurs contrôles (334 $\pm$ 29 NFU/ml). Les activités tryptiques déterminées 15, 30 et 60 min. après la surcharge (284 $\pm$ 44, 370 $\pm$ 31 et 420 $\pm$ 109 NFU/ml) ne diffèrent pas des valeurs contrôles.

Les taux d'amylase (Tableau 26) dosés 5, 15, 30, 45 et 60 min. après la surcharge de caséine ne diffèrent pas des valeurs contrôles.

Les dosages enzymatiques de lipase (Tableau 27) effectués 5 et 30 min. après la surcharge et qui s'élèvent respectivement à 7349 $\pm$ 952 et 7332 $\pm$ 535 rCCU/ml sont inférieurs ($p < 0.025$ et $p < 0.005$) aux valeurs contrôles (9488 $\pm$ 310 rCCU/ml).

D. ADMINISTRATIONSINTRAGASTRIQUES DE LIPIDES CHEZ LE RAT

Parmi ce groupe de substrats, nous avons choisi d'étudier l'huile d'arachides et la trioléine.

1) Administrations intragastriques d'huile d'arachides (Figure 11)

L'huile d'arachides est un triglycéride dont la composition en acides gras est indiquée sur le tableau 28.

Nous remarquons une stimulation biphasique de lipase après injection, dans le tronc coeliaque du rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 5 et 30 min. après une surcharge d'huile d'arachides; ces taux de lipase qui sont respectivement 30757 $\pm$ 1746 et 22226 $\pm$ 1038 rCCU/ml sont supérieurs ($p < 0.001$) aux valeurs contrôles (9488 $\pm$ 310 rCCU/ml). 15 min. après la surcharge, les activités lipasiques (17206 $\pm$ 901 rCCU/ml) sont inférieures ($p < 0.001$) à celles observées 5 min. plus tard. 45 et 60 min. après la surcharge, les taux de lipase baissent significativement par rapport à ceux déterminés 30 min. plus tard ($p < 0.001$). Ils sont respectivement 14439 $\pm$ 1135 et 5630 $\pm$ 565 rCCU/ml; cette dernière valeur est inférieure ($p < 0.001$) aux valeurs contrôles. (Tableau 29).

Les activités tryptiques (Tableau 30) déterminées 5 min. après une surcharge d'huile d'arachides sont supérieures ($p < 0.001$) aux valeurs contrôles (334 $\pm$ 29 NFU/ml); elles s'élèvent à 541 $\pm$ 52 NFU/ml. Au contraire celles évaluées 30 et 60 min. plus tard (454 $\pm$ 51 et 303 $\pm$ 41 NFU/ml) ne sont pas différentes des taux de référence.

Les concentrations d'amylase (Tableau 31) déterminées 15 min. après la surcharge (7252 $\pm$ 863 IU/ml) sont environ égales au double des valeurs contrôles (3769 $\pm$ 262 IU/ml). Les valeurs observées 45 min. après la surcharge (6591 $\pm$ 374 IU/ml) sont également plus élevées ($p < 0.005$) que les valeurs contrôles.

Le contenu en acides gras libres (déterminés selon Duncombe, 1964), en glucose et en insuline (Tableau 32) a été dosé dans les muqueuses duodénales de rat prélevées avant et 5, 15, 30, 45 et 60 min. après une surcharge orale d'huile d'arachides. L'absence de variation de ces paramètres indique que ceux-ci ne sont pas responsables des taux importants de lipase libérés dans le suc pancréatico-biliaire après injection des muqueuses dans le tronc coeliaque du rat récepteur.

2) Administrations intragastriques de trioléine (Figure 12)

La trioléine ou trioléate de glycérol est un triglycéride dont le poids moléculaire est de 885.46.

Cinq minutes après une surcharge de trioléine, les concentrations de lipase (Tableau 33) s'élèvent significativement ($p < 0.005$) par rapport aux valeurs contrôles (9488 $\pm$ 310 rCCU/ml). Elles atteignent 13522 $\pm$ 1090 rCCU/ml. 15 min. plus tard, les taux de lipase (13656 $\pm$ 913 rCCU/ml) ne diffèrent pas de ceux déterminés 5 min. après la surcharge. La stimulation maximale de lipase a lieu 30 min. après la surcharge; les concentrations s'élèvent ($p < 0.001$) à 23156 $\pm$ 1101 rCCU/ml. Elles diminuent 45 min. (16712 $\pm$ 1193 rCCU/ml) et 60 min. (13919 $\pm$ 965 rCCU/ml) plus tard, mais sont toujours significativement supérieures (p 0.001) aux valeurs contrôles.

Les activités tryptiques (Tableau 34) évaluées 5, 30 et 60 min. après la surcharge sont respectivement 409 $\pm$ 59, 393 $\pm$ 45 et 421 $\pm$ 41 NFU/ml. Ces valeurs ne diffèrent pas des valeurs contrôles (334 $\pm$ 29 NFU/ml).

Les taux d'amylase (Tableau 35) déterminés 15 min. après la surcharge (10577 $\pm$ 516 IU/ml) sont supérieurs ($p < 0.005$) aux valeurs contrôles (3769 $\pm$ 262 IU/ml) de même que ceux évalués 45 min. plus tard (6762 $\pm$ 1056 IU/ml).

E. LES DEBITS

Lors d'injections d'extraits de muqueuses duodénales prélevées lors de surcharges de caséine, d'amidon et d'huile d'arachides (Tableau 36), nous avons voulu vérifier le parallélisme entre les concentrations et les débits enzymatiques. La quantité de suc pancréatico-biliaire sécrétée en 7 min. par le rat est de 124.1 $\pm$ 15.9 mg (n = 75). Pour autant que la constance des volumes soit respectée, ce qui fut le cas lors de nos expériences, nous avons observé des résultats comparables pour les concentrations et les débits.

F. PRISES ORALE D'HYDROLYSAT DE LACTALBUMINE PAR L'HOMME.

L'hydrolysat partiel de lactalbumine (Nesmida) a été administré par voie orale à 2 sujets (C.M. et G.J.J.) à raison de 60 g dans 200 ml d'eau courante.

Les extraits de leurs muqueuses duodénales ont été dilués 100 fois dans une solution isotonique de NaCl 0.9 % avant d'avoir été testés par l'intermédiaire des rats récepteurs. Les intervalles de temps choisi pour recueillir le suc pancréatico-biliaire sont de 10 minutes (au lieu de 7 pour le système rat-rat) afin d'en recueillir suffisamment pour pouvoir déterminer 4 enzymes simultanément. La stimulation maximale des enzymes se situant entre 10 et 20 min., c'est cet intervalle de temps que nous avons choisi pour la discussion et les statistiques des résultats.

Le nombre de rats sur lesquels les extraits de muqueuses ont été testés est faible, car il est impossible de prélever de grandes quantités de muqueuses à l'aide de la sonde à biopsies multiples.

1. Prise orale d'hydrolysat de lactalbumine par C.M.(Figure 13)

Une injection dans le tronc coeliaque d'extraits de muqueuses duodénales de C.M. surchargé en glucose et prélevés 30 min. après la surcharge induit chez le rat récepteur, une stimulation significative ($p < 0.02$) de trypsine (1743 ± 303 NFU/ml) par rapport aux valeurs contrôles (435 ± 38 NFU/ml). (Tableau 37). Les concentrations de trypsine déterminées 60, 90 et 120 min. après la surcharge sont respectivement 580 ± 26, 600 et 770 ± 166 NFU/ml et ne sont pas distinguables des valeurs contrôles.

Les activités chymotryptiques (Tableau 38) dosées 30 min. après la surcharge montrent également une stimulation significative ($p < 0.01$) par rapport aux valeurs contrôles (497 ± 61 NFU/ml); elles atteignent 1598 ± 170 NFU/ml. 60 min. après la surcharge, les taux s'élevant à 707 ± 72 NFU/ml ne sont pas différents des valeurs contrôles. Au contraire 120 min. plus tard, les taux de chymotrypsine sont de 977 ± 7 NFU/ml et sont supérieurs aux valeurs contrôles ($p < 0.005$.).

Les concentrations d'amylase (Tableau 39) dosées 30 min. après la surcharge ne sont pas différentes des valeurs contrôles (9602 ± 674 IU/ml). Au contraire celles déterminées 60 min. plus tard (3469 ± 1205 IU/ml) sont inférieures aux valeurs contrôles ($p < 0.02$).

Les activités lipasiques (Tableau 40) évaluées 30 et 120 min. après la surcharge (6160 ± 1945 et 6222 ± 1224 rCCU/ml) ne diffèrent pas des valeurs contrôles (4481 ± 300 rCCU/ml). Les valeurs déterminées 60 min. plus tard sont supérieures aux valeurs de référence ($p < 0.02$).

2) Prise orale d'hydrolysat de lactalbumine par G.J.J.(Figure 14)

15 et 30 min. après la prise orale d'hydrolysat de lactalbumine, le tableau 41 indique une stimulation de la concentration de trypsine. Les valeurs atteignent respectivement 730 ± 74 et 775 ± 25 NFU/ml; toutes deux sont supérieures ($p < 0.001$) aux valeurs contrôles (354 ± 8 NFU/ml).

Les taux déterminés 60 et 90 min. après la surcharge ne peuvent être pris en considération puisqu'ils n'ont été observés qu'à l'aide d'un seul rat, faute de muqueuses.

Les concentrations de chymotrypsine (Tableau 42) s'élèvent à 1404 $\pm$ 70 NFU/ml, valeurs supérieures ($p < 0.001$) aux valeurs contrôles (387 $\pm$ 41 NFU/ml). Les taux mesurés 15 min. suivant la prise orale du substrat (356 $\pm$ 18 NFU/ml) ne diffèrent pas des valeurs de référence.

Les activités amylasiques (Tableau 43) dosées 15 et 30 min. après la surcharge orale (2347 $\pm$ 132 et 2842 $\pm$ 55 IU/ml) ne diffèrent pas des valeurs contrôles.

Quant aux taux de lipase (Tableau 44) déterminés 15 min. après la surcharge (3184 $\pm$ 73 rCCU/ml), ils sont inférieurs ($p < 0.001$) aux valeurs de contrôle (5601 $\pm$ 335 rCCU/ml. Les concentrations mesurées 30 min. plus tard (5341 $\pm$ 1015 rCCU/ml) ne diffèrent pas des valeurs de référence.

IV DISCUSSION

Les résultats obtenus dans nos conditions expérimentales soulignent, en premier lieu, les faits suivants : le passage de divers substrats alimentaires, ainsi que certains produits de leur digestion dans l'estomac et le duodénum du rat et de l'homme exerce une action sur la libération et peut-être, dans certains cas, la synthèse de certains facteurs duodénaux. De manière générale, nous avons pu observer que ceux-ci agissent sélectivement sur la sécrétion des hydrolases pancréatiques que nous avons investiguées (amylase, lipase, trypsine) en fonction du substrat administré.

Au niveau intestinal, nous pourrions envisager deux mécanismes d'action et, pour plus de clarté, nous choisirons l'administration intragastrique de L-phénylalanine pour les illustrer. Ce substrat pourrait agir en libérant un facteur duodénal stimulant la sécrétion spécifique de trypsine par le pancréas sans affecter celle de l'amylase et de la lipase; ou bien il est concevable de supposer que cet acide-aminé pourrait libérer un facteur inhibant la sécrétion d'amylase et de lipase tout en épargnant celle de la trypsine. Ce deuxième mécanisme hypothétique nous a été suggéré par les résultats de Lankisch et coll. (communication personnelle) qui ont montré que, chez le rat, la réponse tryptique à la sécrétine durant une perfusion de somatostatine était inhibée de 73 % alors que celle de l'amylase n'était que de 43 %.

Dans ce chapitre, nous procéderons comme suit : nous examinerons tout d'abord si l'action de ces facteurs peut s'identifier à celle des trois hormones gastro-intestinales bien connues : la gastrine, la sécrétine et la cholécystokinine-pancréozymine. Puis nous discuterons plus en détail les

effets obtenus par les trois classes de substrats alimentaires que nous avons administrées. Enfin, nous aborderons les mécanismes hypothétiques qui pourraient expliquer, au niveau pancréatique, les phénomènes que nous avons mis en évidence en essayant d'intégrer nos résultats dans le cadre des connaissances acquises jusqu'à nos jours sur la régulation sélective ou parallèle de la sécrétion des enzymes digestives du pancréas.

Qu'appelle-t-on tout d'abord sécrétion parallèle ? Selon Rothman (1975) une sécrétion parallèle de différentes molécules signifie que celles-ci sont toujours sécrétées dans des proportions constantes l'une par rapport à l'autre même lorsque les conditions ou les stimulations varient. Un transport non parallèle se caractérise donc par l'absence d'une telle constance. Il faut bien souligner que le fait qu'il y ait une augmentation de la sécrétion de plusieurs molécules après une stimulation ne signifie pas que la sécrétion de chaque molécule ait été augmentée de la même manière. Les produits sécrétés après l'application d'un stimulus doivent donc toujours être comparés aux taux des mêmes molécules avant le changement des conditions.

A. La gastrine, la sécrétine et la cholécystokinine-pancréozymine (CCK-PZ) sont-elles responsables d'une régulation sélective du pancréas exocrine ?

Bien que nous ayons indiqué de manière générale dans l'introduction l'action de ces trois hormones sur le pancréas exocrine, nous jugeons utile d'y ajouter ici quelques détails qui nous semblent importants pour la discussion de nos résultats.

Nous devons noter que, dans leur ensemble, les données indiquées dans la littérature concernant l'effet de ces hormones diffèrent d'un groupe d'auteurs à l'autre. En effet, les résultats dépendent de l'état nutritionnel de l'animal, de la

voie d'administration de l'hormone (sous-cutanée, intraveineuse ou intrapéritonéale) et de l'importance des doses utilisées (faibles ou fortes). Toutefois, nous avons pu en déduire quelques effets caractéristiques.

Il a été prouvé par certaines études que, chez le rat, l'hormone antro-pylorique, la gastrine stimule la sécrétion hydro-électrolytique et enzymatique (de manière globale) du pancréas exocrine (Preshaw et coll. 1965 et Kovaleski, 1972). Il en est de même chez le chien ou les études sont beaucoup plus nombreuses (Henriksen et coll. 1969, Stening et coll. 1969 et Gupta et coll. 1973).

Chez l'homme, Valenzuela et coll. (1968) ont étudié les contenus duodénaux de sujets normaux après injection sous-cutanée de pentagastrine et ont observé une stimulation de trypsine et de lipase. Au contraire, Petersen et coll. (1971), ainsi que Wormsley et coll. (1966) n'ont démontré aucun effet de cette hormone sur la sécrétion exocrine du pancréas.

Comme nous l'avons déjà remarqué dans l'introduction, l'action de la sécrétine diffère selon les espèces. Chez le rat (Lin et coll. 1962, Heatley, 1968 et de Smul et coll. 1974), cette hormone stimule de façon importante le volume de la sécrétion, ainsi que le débit des bicarbonates. Dockray (1972) montre toutefois qu'une injection de sécrétine stimule également de faibles quantités cependant significatives de protéines. D'autre part, Fölsch et coll. (1973) observent que cette hormone potentialise l'effet de la CCK-PZ sur la sécrétion enzymatique du pancréas.

Chez l'homme, la sécrétine augmente de manière importante la sécrétion hydro-électrolytique par le pancréas (Wormsley, 1968, Petersen et coll. 1972 et Konturek, 1970). Cette hormone n'aurait que peu d'effet sur la sécrétion enzymatique. Une augmentation initiale de celle-ci représenterait probablement un lessivage des protéines se trouvant dans les

canaux pancréatiques (Henriksen et coll. 1971). Toutefois, Wormsley (1968) indique que de faibles doses de sécrétine stimulent de manière biphasique la trypsine alors que de fortes doses l'inhibent.

Sarles et coll. (1966) ont examiné dans le suc duodénal de l'homme intubé, le comportement de quatre enzymes pancréatiques : lipase, amylase, trypsine et chymotrypsine. Ils ont constaté qu'une perfusion prolongée de sécrétine entraîne une disparition de l'activité lipasique vers la sixième heure, tandis que les activités des trois autres enzymes n'ont aucune tendance à diminuer ou disparaître.

Chez le rat, la CCK-PZ ne stimule non seulement la sécrétion des enzymes par le pancréas, mais aussi un flux liquide (Heatley, 1968). Au contraire, l'action de cette hormone chez le chien se fait de manière prédominante sur la sécrétion enzymatique; cette hormone ne stimule que modérément la sécrétion hydro-électrolytique (Stening et coll. 1969). Chez le chat, (Brown et coll. 1967 et Way et coll. 1970), elle n'a pas d'effet sur la sécrétion de fluide.

Chez l'homme, la CCK-PZ stimule de manière importante la sécrétion de toutes les enzymes du pancréas exocrine, (Wormsley, 1969 et 1971).

De ces données, nous pouvons conclure que ni la gastrine, ni la sécrétine, ni la cholécystokinine-pancréozymine ne sont les hormones intestinales responsables des effets sélectifs de la sécrétion exocrine du pancréas puisque, selon la majorité des auteurs, ces trois hormones stimulent de manière globale toutes les enzymes pancréatiques.

De plus, dans notre système expérimental, l'injection de CCK-PZ dans le tronc coeliaque du rat induit une stimulation d'amylase, de lipase, de trypsine et de chymotrypsine. Néanmoins, nous avons constaté que pour obtenir une stimulation

comparable d'amylase et de lipase d'une part, avec celle de trypsine et de chymotrypsine, d'autre part, nous avons employé des doses plus élevées de CCK-PZ pour stimuler les enzymes protéolytiques. (Tableau 4). Ces résultats corroborent ceux de Fölsch et coll. (1973) qui lors de perfusions continues de CCK-PZ et de sécrétine ont utilisé 60 CU/kg.h. de CCK-PZ pour atteindre une stimulation maximale d'amylase, alors qu'il leur fut nécessaire de choisir une dose de 120 CU/kg.h. de cette hormone afin d'obtenir une stimulation maximale de trypsine.

De plus Rothman (1967) a montré que la CCK-PZ augmente différentiellement la sécrétion de trypsinogène par rapport à celle de chymotrypsinogène dans une préparation "in vitro" de pancréas de lapin.

D'autre part, nous avons lors de l'administration intragastrique de glucose, de L-phénylalanine, d'hydrolysat partiel de lactalbumine et d'huile d'arachides vérifié que, respectivement, le contenu des extraits de muqueuses en glucose, en azote total et en acides gras libres n'induisaient pas les variations sélectives des enzymes pancréatiques que nous avons mises en évidence. (Tableaux 7, 18, 23 et 32).

B. Glucides

Puisque nous avons choisi parmi cette classe d'aliments, l'amidon, le maltose et le glucose et que ces deux derniers substrats sont des produits d'hydrolyse de l'amidon, nous rappelerons brièvement les principes de la digestion des glucides.

L'amidon subit tout d'abord une hydrolyse par l'α-amylase ou ptyaline présente dans la salive. Mais le pH optimal de cette enzyme étant de 6.7,son action est inhibée par l'acidité du suc gastrique lorsque l'aliment pénètre dans

l'estomac du rat. Dans notre système expérimental, ce phénomène n'intervient donc pas puisque le substrat, chez le rat, est administré par voie intragastrique. Dans l'intestin grêle, l'α-amylase pancréatique agit sur les polysaccharides; elle hydrolyse les liaisons 1-4 α, mais ne scinde pas les liaisons 1-6 α, de même que les liaisons 1-4 α terminales et celles se trouvant proches des points d'embranchement. Les produits finaux de la digestion par l'α-amylase sont des disaccharides (maltoses), des trisaccharides (maltotrioses) et des α-dextrines qui sont des polymères contenant environ 8 molécules de glucose. Les enzymes responsables d'une digestion ultérieure des produits d'hydrolyse de l'amidon sont localisées principalement sur la surface des cellules de la muqueuse iléale. L'iso-maltase hydrolyse alors le malto-triose et le maltose en glucose. Ce dernier entre ensuite dans les cellules de la muqueuse où il est absorbé bien que d'autres molécules pénètrent dans la lumière intestinale et soient absorbées plus loin dans le tube digestif. (Ganong, 1973).

L'administration intragastrique d'amidon, nous l'avons vu (figure 7), induit une stimulation d'amylase de l'ordre de 300 % par rapport aux valeurs de contrôle. Elle est détectable 5 min. après l'administration et se poursuit jusqu'à 45 min. Le passage de l'amidon dans l'estomac et le duodénum induit une stimulation sélective d'amylase bien que nous puissions observer une fluctuation de la trypsine 5 min. après l'administration de ce substrat. En effet, le taux de trypsine augmente de 80 % par rapport aux valeurs contrôles. En outre, nous pouvons remarquer une inhibition de la lipase 15 et 45 min. après l'administration de ce glucide.

Ces résultats sont à comparer avec ceux de Christophe et coll. (1971) qui ont pu démontrer une adaptation à court terme de l'amylase pancréatique. Des rats adultes nourris tout d'abord avec une diète relativement riche en huile de maïs

(50 % d'huile de maïs, 0 % d'amidon et 38 % de caséine) pendant 5 jours sont mis à jeûn pendant 24 heures. Puis ils sont nourris avec un régime riche en amidon (amidon 67 %, caséine 18 % et 4 % d'huile). Ils observent dès les premières heures de la deuxième phase expérimentale, une augmentation significative de l'amylase et une diminution également significative de la lipase.

Nos résultats corroborent également les nombreuses études sur les adaptations à long terme du pancréas de rats soumis à une diète riche en amidon (Grossman et coll. 1943, Behrman et coll. 1959, Reboud et coll. 1962, Ben Abdeljlil et coll. 1963, Marchis-Mouren et coll. 1963 et Snook, 1971).

Qu'en est-il du maltose ? (Figure 6)

Le maltose induit une stimulation spécifique d'amylase dont l'augmentation par rapport aux valeurs contrôles est d'environ 350 %, 5, 15, et 30 min. après l'administration intragastrique de ce substrat. Toutefois 15 min. après la surcharge, le taux de lipase augmente de 30 % par rapport aux valeurs contrôles. Le taux de lipase, lui, est significativement inférieur aux valeurs contrôles 5 et 30 min. après la surcharge.

60 min. après l'administration intragastrique de maltose, nous observons une stimulation faible mais significative des trois enzymes investiguées par rapport aux valeurs contrôles. Nous pourrions penser qu'une heure après la surcharge, le maltose exerce une libération de CCK-PZ alors que l'activité des facteurs duodénaux qui stimulent sélectivement la sécrétion d'amylase est en déclin.

En comparant les résultats de la stimulation d'amylase par l'amidon et le maltose, nous pouvons constater qu'ils sont du même ordre. D'autre part la cinétique du facteur intestinal stimulant l'amylase est semblable dans les 2 cas puisque

l'amidon stimule l'amylase 5,15, 30 et 45 min. après l'administration intragastrique de ce substrat, alors que le maltose la stimule 5, 15 et 30 min. après la surcharge.

Pour expliquer les fluctuations de la trypsine et de la lipase observées 5 min. après l'administration intragastrique de ces 2 substrats, nous adhérerions volontiers à l'hypothèse de Rothman (1974). Celui-ci a étudié l'effet de la lysine sur la sécrétion de trypsinogène, qui scinde les liaisons peptidiques où l'un des acides aminés est la lysine, selon le mode d'administration (intestinal, intraveineux ou direct, in vitro). Par analogie nous pourrions penser que, lorsque la phase intestinale de la digestion commence, il n'y aurait que peu de molécules de maltose hydrolysées dans la lumière intestinale; de faibles concentrations de maltose stimuleraient la sécrétion digestive des enzymes de manière générale, le signal étant simplement qu'il y a un repas à digérer. Puis, lorsque la concentration et la quantité de maltose augmentent dans la lumière intestinale, elle inhiberait la sécrétion en général mais épargnerait l'enzyme concernée. Il existerait donc un mode de régulation qui serait fonction de la libération du produit d'hydrolyse et qui tiendrait alors compte de la présence de grandes quantités de substrat à hydrolyser.

Le glucose (Figure 5) lui, induit par l'intermédiaire d'une libération d'un facteur duodénal une stimulation monophasique et sélective d'amylase 30 min. après l'administration intragastrique de ce monomère. L'augmentation d'amylase est d'environ 150 % par rapport aux valeurs contrôles. C'est la stimulation la plus faible que nous ayons obtenue avec les trois glucides que nous avons choisis.

Nous avons pu constater que ni le contenu des muqueuses en glucose, ni celui d'insuline ne sont responsables des variations du taux d'amylase observés lors de l'administration

intragastrique de glucose. (Tableau 7). En outre les dosages radioimmunologiques d'amylase et de trypsine effectués dans ce cas confirment les résultats obtenus par méthode enzymatique ce qui nous permet d'accorder une fiabilité aux deux méthodes (l'une vérifiant l'autre) et de constater que la concentration de ces deux enzymes est comparable à leur activité biologique (Tableau 8).

Ces résultats corroborent ceux obtenus par Grossman et coll. (1944), Ben Abdeljlil et coll. (1963), Morisset et coll. (1971) et Lavau et coll. (1974) concernant l'adaptation à long terme de l'amylase à un régime riche en amidon ou en glucose.

Nos résultats sont généralement en contradiction avec les études des effets de la perfusion duodénale de glucose sur la sécrétion enzymatique du pancréas. Cette contradiction incombe très probablement au modèle expérimental que nous avons utilisé et qui met en évidence l'effet des facteurs intestinaux une fois injectés dans le tronc coeliaque afin de tester leur activité au niveau pancréatique alors que les auteurs, précédemment cités, ont étudié les deux phénomènes chez le même animal ou chez le même sujet. Ramirez et coll. (1966), en perfusant la partie supérieure du duodénum ou la partie supérieure du jéjunum de rat avec une solution isotonique de glucose ne constatent aucune augmentation du flux pancréatique, ni de variation de la concentration en protéines du suc pancréatique. De même Sum et coll. (1967) n'observent aucun effet de la perfusion de glucose chez l'homme sur la sécrétion de bicarbonates et de protéines du pancréas.

A partir de nos résultats, nous pouvons conclure pour la classe des glucides que l'amidon, le maltose, un de ses produits intermédiaires d'hydrolyse et le glucose métabolite "final" de la digestion des hydrates de carbone ne nécessitant pas

d'enzymes pancréatiques pour être absorbés sont capables d'induire, par l'intermédiaire d'un facteur duodénal, la stimulation sélective d'amylase par le pancréas exocrine. Nous nous sommes assurés que l'injection, chez le rat receveur, de muqueuses de rats donneurs à jeûn additionnées à la quantité maximale de glucose que nous avions trouvée dans les extraits de muqueuses de rats surchargés en glucose, n'induisait pas de stimulation d'amylase.

Il n'est pas exclu qu'au cours de la digestion des glucides, les métabolites n'agissent pas également par voie sanguine sur le pancréas exocrine du rat receveur. Car il a été prouvé par Lavau et coll. (1974) que lorsque l'amidon et le glucose sont injectés à long terme et à hautes doses par voie intraveineuse, ils sont capables d'induire une stimulation d'amylase de la même manière que lorsqu'ils sont administrés oralement. On ne sait pas encore si ces métabolites constituent eux-mêmes le "signal" pour la stimulation du pancréas ou s'ils agissent par d'autres métabolites formés ultérieurement et/ou par l'intermédiaire d'hormones pancréatiques. Il est en effet bien connu qu'il existe des relations étroites de structure et de fonction entre le pancréas endocrine et exocrine. Mais pour plus de clarté, nous aborderons ce problème ultérieurement.

. Les protéines

Quelques mots tout d'abord concernant leur digestion. La digestion des protéines débute dans l'estomac où les pepsines scindent certaines liaisons peptidiques. Les pepsines sont sécrétées sous forme inactive (les pepsinogènes) qui sont activés par l'acide chlorydrique présent dans l'estomac. Elles hydrolisent les liaisons peptidiques entre les acides aminés aromatiques tels la phénylalanine et la tyrosine et un deuxième acide aminé de telle sorte que les produits de digestion sont des polypeptides de longueur variable. Comme les pepsines ont un pH optimum allant de 1,6 à 3,2, leur action

se termine lorsque le contenu gastrique se mélange avec le suc pancréatique alcalin dans le duodénum. Dans l'intestin grêle, les dipeptides et les petits peptides sont formés par l'action de la trypsine et de la chymotrypsine. Ces enzymes sont sécrétées sous forme inactive de chymotrypsinogène et de trypsinogène qui sont activés par l'entérokinase et la trypsine elle-même une fois que celle-ci est formée. Les carboxypeptidases pancréatiques, les aminopeptidases et dipeptidases intestinales scindent ces fragments pour former des acides aminés libres. (Ganong, 1973).

Que ce soit avec la caséine ou l'hydrolysat partiel de lactalbumine constitué d'acides aminés et de petits peptides contenant au moins 7 acides aminés, nous observons une stimulation biphasique de trypsine qui a lieu 5 et 45 min. après l'administration intragastrique de ces deux substrats. Pour ceux-ci, nous constatons une stimulation parfaitement sélective de la trypsine car dans aucun des cas, ni l'amylase, ni la lipase n'ont été stimulées.

Pour ces deux substrats (Figures 9 et 10) nous pourrions envisager, au niveau intestinal, le mécanisme suivant : le premier pic de stimulation de trypsine correspondrait à l'activation et à la libération d'un facteur préexistant et agissant de manière sélective sur la sécrétion de trypsine. Une augmentation de 160 % est constatée avec la caséine et de 100 % pour l'hydrolysat partiel de lactalbumine. Puis l'activité de ce facteur décroît pour atteindre à 15 min. un taux comparable aux valeurs contrôles. Puis l'activité de ce facteur augmente pour atteindre une valeur maximale 45 min. après l'administration. Ce deuxième pic pourrait donc être interprété comme étant dû à une synthèse de ce facteur spécifique. Les valeurs de trypsine s'élèvent, à ce moment, à 150 % pour la caséine et à 280 % pour l'hydrolysat de lactalbumine.

Nous avons choisi d'examiner l'effet de la L-phénylalanine

pour la raison suivante : Meyer et coll. (1972) ont observé qu'une perfusion de L-phénylalanine dans le duodénum et le jéjunum du chien stimule la sécrétion pancréatique alors que la D-phénylalanine n'a que des effets négligeables sur les réponses du volume et des bicarbonates. Donc la D-phénylalanine semblerait n'avoir pratiquement aucun des effets qu'exerce l'isomère-L sur la sécrétion pancréatique. Cela n'est pas surprenant si l'on considère les spécificités stériques d'autres systèmes biologiques de récepteurs tels les systèmes enzymatiques, de transporteurs actifs et des anticorps. Konturek et coll. (1972) ont observé que la leucine et le trytophane exercent également des effets comparables par l'intermédiaire de l'intestin grêle.

Avec la L-phénylalanine (Figure 8) nous observons donc une stimulation monophasique et sélective de trypsine 5 et 15 min. après l'administration de cet acide aminé. (310 % et 350 % respectivement par rapport aux valeurs contrôles).

Dans leur ensemble, ces résultats sont en accord avec les études faites sur l'adaptation à long terme des enzymes du pancréas à une nourriture riche en protéines. (Ben Abdeljlil et coll. 1964, Snook, 1965 et Morisset et coll. 1971). En outre elles démontrent l'existence d'une adaptation sélective rapide à l'ingestion d'un seul repas spécifique.

Rothman (1974) a montré que chez le lapin une perfusion duodénale de lysine 10^{-3}M augmente la proportion de trypsinogène dans la sécrétion, mais n'affecte pas la sécrétion protéique totale. De même la lysine administrée par voie intraveineuse augmente la sécrétion de trypsinogène par rapport au chymotrypsinogène sans affecter le débit protéique total. La sécrétion sélective s'observe 40 min. plus tard et semble être le résultat de variation dans le transport d'enzymes plutôt que dans leur synthèse. Ces résultats suggèreraient qu' une régulation spécifique au cours du repas peut exister avec

la lysine par des mécanismes de rétrocontrôle agissant au niveau de la cellule acineuse et intestinale.

Plusieurs auteurs ont décrit une stimulation de la sécrétion enzymatique lors de perfusion d'acide aminé ou de mélanges d'acides aminés. Wolfe et coll. (1975) ont montré qu'une perfusion intraduodénale chez le chien de L-phénylalanine 127 mM induit une augmentation de la sécrétion de protéines totales du pancréas, mais ils n'ont pas déterminé les enzymes de manière individuelle.

En comparant les résultats obtenus lors de l'administration de la caséine, d'hydrolysat de lactalbumine et de L-phénylalanine, nous suggérons au niveau duodénal le mécanisme suivant : au début de la digestion, l'intestin contient une faible concentration de petits peptides ou d'acides aminés capables de libérer par activation un facteur agissant sélectivement sur la sécrétion de trypsine. Puis la concentration des produits d'hydrolyse des protéines augmentant, nous assistons à une synthèse de ce même facteur qui débute 15 min. après la surcharge et se termine 45 min. plus tard induisant le deuxième pic de stimulation tryptique.

Dans le cas des protéines nous pouvons donc également conclure que les protéines, leurs produits d'hydrolyse et un acide aminé (la L-phénylalanine) ne nécessitant pas la trypsine et la chymotrypsine pour être absorbés sont capables d'induire par le pancréas exocrine une stimulation sélective de trypsine.

Nous avons voulu tester chez deux sujets humains sains et consentants (Figures 13 et 14) l'effet de l'hydrolysat partiel de lactalbumine sur le duodénum. Nous constatons tout d'abord que les extraits de muqueuses duodénales humaines exercent un effet sur les enzymes pancréatiques du rat. Ceci suggère qu'il existe peu de différences quant à la structure primaire des facteurs duodénaux de l'homme

et du rat. De nos jours, il n'existe pas d'étude de structure comparative des hormones (telles la sécrétine et la CCK-PZ) entre les différentes espèces. Seule la gastrine a fait l'objet d'une telle investigation. Gregory (1970) a isolé de la muqueuse antrale, déterminé la structure en acides aminés et synthétisé les petites gastrines (heptadécapeptides) de plusieurs espèces comprenant l'homme, le porc, le chat, le chien, la vache et le mouton. Il n'a constaté que des substitutions triviales d'un ou deux acides-aminés alors que la séquence C-terminale responsable des différentes activités de l'hormone reste inchangée.

Ces résultats, nous les considérons comme préliminaires pour deux raisons : la première étant que le nombre de sujets est restreint, le deuxième que les extraits de muqueuses qu'il est possible de prélever au moyen de la sonde à biopsies sont de faibles quantités ce qui implique donc que le nombre de rats testés est petit.

Néanmoins nous observons chez les deux sujets une stimulation spécifique de trypsine et de chymotrypsine 30 min. après l'administration orale de ce substrat. La stimulation de trypsine induite chez G.J.J. est d'environ 100 % par rapport aux valeurs contrôles. C'est un taux qui est comparable à celui observé 5 min. après l'administration intragastrique d'hydrolysat de lactalbumine chez le rat (100 % également). De plus chez C.M. nous observons une stimulation tryptique et chymotryptique de 300 % alors que les extraits de muqueuses humaines sont 20 fois moins concentrés que ceux du rat.

La stimulation parallèle de trypsine et de chymotrypsine (observée notamment chez C.M.) implique que le facteur duodénal stimulé par l'hydrolysat de lactalbumine n'est pas la chymodénine (Adelson et coll. 1974), peptide isolé du duodénum de porc et induisant chez le lapin une augmentation de 300 % de chymotrypsinogène alors que la sécrétion totale de protéines (et entre autre celle de trypsine) n'augmente que de 40 %.

Il est probable que la stimulation de trypsine et de chymotrypsine observée 30 min. après la surcharge correspondant à une libération d'un facteur activé (comparable à celle observée 5 min. après l'administration de l'hydrolysat de lactalbumine chez le rat) et qu'il existe plus tardivement une deuxième stimulation qui correspondrait à une synthèse du facteur en question.

Différents auteurs ont investigué l'effet de perfusion d'acides-aminés dans le duodénum humain. Raptis et coll. (1973) ont observé que le contenu duodénal de trypsine et de bilirubine augmentaient de manière considérable; mais ces auteurs n'ont pas déterminé d'autres enzymes pancréatiques (amylase et lipase notamment).

Way et coll. (1970) ont étudié l'effet de perfusions duodénales d'un mélange d'acides-aminés sur la sécrétion enzymatique d'amylase, de lipase et de trypsine. Les résultats indiquent une stimulation sélective, maisnon significative d'amylase, de lipase ou de trypsine selon le type de perfusat. C'est pourquoi nous émettons un doute quant à l'hormone intestinale impliquée dans ces effets qui, selon ces auteurs, serait la CCK-PZ.

Chez l'homme, nos résultats préliminaires suggèrent donc l'existence d'un facteur duodénal libéré par l'hydrolysat de lactalbumine et agissant de manière sélective sur la sécrétion de trypsine et de chymotrypsine.

D. Les graisses

Parmi cette classe de substrats alimentaires, nous avons choisi un triglycéride à chaînes longues (la trioléine) et l'huile d'arachides qui est un mélange de triglycérides également constitué de longues chaînes d'atomes de carbone (C>18) pour la raison suivante : chez l'homme, Mott et

coll. (1972) ont mis en évidence pour la première fois que les triglycérides à chaînes moyennes (C_8, C_{10}, C_{12}) ne provoquent aucune modification de la sécrétion pancréatique alors qu'un mélange de triglycérides à chaînes longues entraîne une augmentation significative de la lipase et du chymotrypsinogène. Cette augmentation est plus nette sur la sécrétion des enzymes que sur le volume et les bicarbonates. Cette différence doit être due à une action spécifique des chaînes longues sur la libération de certaines hormones intestinales. La prépondérance de la sécrétion enzymatique sous l'action des graisses avait déjà été montrée par Wang et coll. (1951). Ces auteurs ont vérifié, chez le chien, que des perfusions intraduodénales d'huile de maïs et d'oléate de sodium provoquent une augmentation plus importante du débit d'amylase que du volume du suc pancréatique.

Avec la trioléine et l'huile d'arachides (figures 11 et 12), nous observons une stimulation biphasique de lipase 5 et 30 min. après l'administration de ces deux substrats. Néanmoins lors de l'administration intragastrique d'huile d'arachides, nous constatons 5 min. plus tard, une élévation de 60 % de la trypsine par rapport aux valeurs contrôles. 15 min. après l'administration intragastrique de trioléine, l'amylase augmente de 80 %.

Ce n'est que 30 min. après l'administration de ces deux substrats que la stimulation de lipase qui s'élève environ à 200 % est parfaitement sélective.

Ces résultats corroborent ceux auxquels ont abouti Christophe et coll. (1971). Ces auteurs ont démontré que des rats adultes nourris au moyen d'une diète riche en huile de maïs (50 % d'huile de maïs, 0 % d'amidon et 38 % de caséine) ont un taux de lipase s'élevant de manière significative dès les premières heures du traitement, alors que le taux d'amylase diminue significativement par rapport aux valeurs contrôles.

Ces observations sont en accord avec les études réalisées sur l'adaptation à long terme de la lipase pancréatique à une diète riche en graisses. Bucko et coll. (1968) ont montré que les taux de lipase pancréatique maintenus pendant 28 jours sur une diète contenant 58 % d'huile de maïs étaient de 33 % plus élevés que ceux des rats nourris avec une diète ne contenant que 9 % d'huile de maïs. Plus récemment, Snook (1971) a démontré une augmentation de lipase chez des rats nourris avec une diète contenant plus de 55 % de calories sous forme de graisse.

A notre connaissance, il n'existe aucune étude concernant l'effet des monoglycérides ou des acides gras, produits de la digestion intestinale des graisses, sur le pancréas exocrine.

En résumé, l'administration intragastrique de graisses induit au niveau duodénal la libération d'un facteur dont l'action sélective optimale se situe 30 min. après la surcharge de ces substrats.

V. DISCUSSION GENERALE

Dans ce chapitre, nous tenterons d'envisager les mécanismes d'action hypothétiques, par l'intermédiaire desquels les facteurs intestinaux activés ou synthétisés par une nourriture spécifique, agissent au niveau du pancréas afin d'en stimuler, généralement de manière sélective, les enzymes pancréatiques.

Grâce à leurs travaux remarquables, Jamieson et Palade (1967-1971) ont émis une théorie du transport des enzymes pancréatiques qui est actuellement considérée comme classique. Toutefois celle-ci est basée sur des hypothèses et n'exclut pas des interprétations alternatives des résultats que ces auteurs ont obtenus. D'autre part, il existe un nombre croissant d'observations (dont les nôtres, Felber et coll., 1974 et Dick et coll., 1975) qui ne peuvent être expliquées au moyen de cette théorie et suggèrent l'existence d'autres mécanismes permettant de mieux les comprendre.

Théorie classique du transport des protéines selon Jamieson et Palade.

Brièvement, les travaux de Palade proposent les phénomènes suivants :
Toutes les nouvelles chaînes peptidiques des enzymes sont synthétisées sur les ribosomes attachés à la membrane du réticulum endoplasmique et se prolongent directement par des pores, dans les espaces internes de celles-ci. Lors de leur synthèse, les chaînes peptidiques sont donc séparées du cytoplasme cellulaire. Hypothétiquement, les protéines sécrétrices, une fois leur chaîne complète, quitteraient le réticulum endoplasmique sous forme de petites vésicules

à surface lisse. Les auteurs pensent que ces vésicules se dirigent vers la zone golgienne de la cellule où elles vident leur contenu dans des vésicules plus grandes, appelées vacuoles de condensation ou granules de zymogènes immatures.

Les vacuoles se rempliraient ainsi et deviendraient des granules de zymogènes matures. Lors de ce processus, les protéines sont donc stockées de manière constante dans des compartiments membranaires pendant toute la durée de leur séjour intra-cellulaire et n'auraient donc pas d'accès au cytoplasme. Finalement, Jamieson et Palade proposent qu'une fois rempli, chaque granule de zymogène migre vers le pôle apical de la cellule où son contenu est sécrété par exocytose. Lors de ce processus, la membrane du granule intracellulaire contenant le produit à sécréter fusionne avec la membrane cellulaire produisant un trou par lequel les (pro)enzymes quittent la cellule.

Une implication importante de cette théorie est que le processus de transport et de sécrétion se fait de manière globale ou "en masse". Les mouvements des enzymes, que ce soit dans la cellule ou à travers la membrane cellulaire, sont un processus global par lequel toutes les enzymes sont transportées à la même vitesse et dans des proportions constantes les unes par rapport aux autres. Selon cette théorie les propriétés physicochimiques et la structure moléculaire pourtant très variées des différentes enzymes n'influent donc pas leur vitesse de sécrétion.

Il n'est pas de notre intérêt direct de commenter ici la validité des hypothèses qui sont à la base de l'élaboration de cette théorie et qui ont été judicieusement discutées par Rothman et coll. (1975).

Toutefois, nous présenterons certains principes qui en découlent et nous citerons des résultats de la littérature

contraires à cette théorie et indiquant qu'il existe une sécrétion sélective des enzymes pancréatiques par opposition à une "sécrétion en parallèle", terme qui fut pour la première fois utilisé par Babkin (1906) au début de ce siècle.

1. La régulation sélective des enzymes du pancréas exocrine serait-elle due à la répartition topographique différentielle des cellules acineuses du pancréas exocrine par rapport aux îlots B de Langerhans ?

Il nous est en effet impossible d'ignorer les preuves structurales et fonctionnelles démontrant les liens physiologiques étroits entre les cellules endocrines et exocrines du pancréas. Au point de vue structure, il est frappant de constater que les cellules endocrines du pancréas sont disséminées en îlots bien délimités parmi les cellules pancréatiques exocrines de la plupart des vertébrés supérieurs (Henderson, 1969 et Bank, 1972). D'autre part, le filet des capillaires exocrine est alimenté par les capillaires efférents émergeant des îlots B de Langerhans. Il existe, en outre, une autre caractéristique démontrant l'hétérogénéité topographique des cellules acineuses. Selon de nombreux auteurs, dont Sergeyeva (1938) et Hellmann et coll. (1962), il existerait des halos de cellules acineuses périinsulaires (c'est-à-dire entourant les cellules endocrines) qui peuvent être distingués des cellules acineuses téléinsulaires par des critères tinctoriaux. De tels halos sont constitués de grandes cellules acineuses remplies de granules de zymogènes.

Malaisse-Lagae et coll. (1975) ont montré que le contenu en amylase, lipase et chymotrypsinogène déterminés dans les halos périinsulaires diffère de ceux de la partie téléinsulaire du pancréas. Ils ont démontré, par exemple, que la concentration en amylase par rapport à celle de la lipase est plus élevée dans le tissu téléinsulaire que périinsulaire chez les souris, les rats normaux ou diabétiques. Selon ces auteurs, il serait probable que les enzymes soient synthétisées préfé-

rentiellement dans une de ces régions du pancréas.

Ainsi, selon ces auteurs, il serait possible que la régulation sélective des enzymes du suc pancréatique soit due à l'action des hormones gastro-intestinales libérées par la nourriture (cette action pouvant être coordonnée à celle d'hormone provenant des cellules B) qui affecteraient topographiquement des régions distinctes du pancréas exocrine.

Il existe également des relations fonctionnelles étroites entre le pancréas endocrine et exocrine. Nous pouvons remarquer que les cellules endo- et exocrines répondent simultanément à des stimuli nerveux (Marliss et coll., 1973) et à des stimulations hormonales extra-pancréatiques (Lin et coll., 1962; Lernmark et coll., 1969; Hinz et coll., 1971; Daniellson et coll., 1974 et Zermatten et coll., 1974). En outre, les hormones insulaires modifient elles-mêmes la sécrétion exocrine du pancréas. Adler et coll. (1975) ont proposé des résultats suggérant un effet direct de l'insuline sur la biosynthèse des protéines et la décharge de granules de zymogènes, de manière plus prononcée pour l'amylase. Alors que, comme nous l'avons déjà indiqué, une diète riche en hydrates de carbone induit une augmentation de l'activité amylasique dans le pancréas et sa sécrétion, des rats rendus diabétiques par l'alloxane montrent une diminution de l'activité amylasique et une augmentation concomitante des enzymes protéolytiques. Des études plus détaillées de Söling et coll. (1972) montrent que l'insuline joue un rôle clé dans la régulation de la synthèse de l'amylase car les changements observés chez les animaux diabétiques sont réversibles par un traitement à l'insuline. Bien que l'effet de l'injection de l'insuline sur la biosynthèse de l'amylase puisse déjà être observé deux heures plus tard, cet intervalle de temps est toutefois trop long pour expliquer l'augmentation de la sécrétion d'amylase lors d'injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées lors de l'ad-

ministration d'hydrates de carbone; en effet, nous observons une stimulation entre 7 et 21 min. après l'injection du rat receveur. Elle ne peut donc être due à une synthèse de l'amylase.

2. Transport global ou sélectif ?

Selon l'école de Palade, la sécrétion des enzymes pancréatiques se fait par un processus de caractère global, l'exocytose. La vitesse de sécrétion constante des granules de zymogènes serait déterminée essentiellement par la vitesse de fusion ou fusion-fission des granules de zymogènes avec les membranes cellulaires. Dans un tel système, la sécrétion des différentes molécules ne peut se dérouler à des vitesses différentes et être ainsi sélective uniquement si elles sont stockées dans des (a) granules non homogènes. En effet, si chaque granule contient la totalité des produits qui sont sécrétés, le mélange sécrété a une vitesse fixe et constante. Ceci est vrai du moins pour les intervalles de temps pendant lesquels la vitesse de biosynthèse des enzymes sécrétées ne peut altérer de manière importante la composition de la sécrétion. Ceci correspond à la situation dans laquelle nous nous trouvons puisque la synthèse des enzymes dure probablement entre une heure et quatre heures (Rothman, 1975).

Mais on peut concevoir l'existence d'autres mécanismes :

b. Comme nous l'avons vu dans la théorie de Palade, les granules de zymogènes sont toujours entourés d'une membrane et n'ont jamais de contact avec le cytoplasme. Pourtant il existe quelques observations indiquant qu'il y aurait une forme soluble des protéines du pancréas exocrine dans le cytoplasme.

c. En dernier lieu, s'il s'avérait exact qu'il n'existe qu'une seule population de granules de zymogènes, on pourrait

concevoir qu'il y ait un transport non parallèle et sélectif des enzymes digestives dû à un stimulus gastro-intestinal.

Nous aborderons plus en détail les trois possibilités que nous venons d'énoncer.

a) Distribution subcellulaire des enzymes pancréatiques.

L'homogénéité ou l'hétérogénéité de la distribution subcellulaire des enzymes pancréatiques est encore matière à controverses.

Marshall (1954) a trouvé une distribution intracellulaire uniforme du chymotrypsinogène et de la procarboxypeptidase dans le pancréas de boeuf. Keller et coll. (1961) ont démontré une incorporation uniforme de l'arginine marquée au ^{14}C dans le trypsinogène et le chymotrypsinogène durant toutes les étapes de la synthèse et du stockage bien que l'incorporation de cet acide-aminé soit moins important dans la ribonucléase. Néanmoins, il existe d'autres observations qui sont plutôt en faveur de l'existence d'une seule population de granules de zymogènes renfermant la plupart des hydrolases digestives.

Les études de Vandermeers-Piret et coll. (1971) montrent une homogénéité enzymatique des granules de zymogènes du pancréas de rat même si le contenu intracellulaire total de l'amylase a été abaissé de manière importante par une régression du contenu de la diète en lysine.

Les observations de Tartakoff et coll. (1974) ainsi que celles fondées sur des études immuno-cytochimiques (Kraehenbühl et coll. 1972) ont montré que dans le pancréas bovin, il n'existe pas de spécialisation au niveau cellulaire ou intracellulaire pour le trypsinogène. Painter et coll. (1973) pensent, aux vues de leurs résultats expérimentaux, qu'il n'y a pas de cellules renfermant préférentiellement le chymotrypsi-

nogène, la ribonucléase, la carboxypeptidase A et la désoxyribonucléase. Toutefois, aucune étude de ce type n'existe encore quant à la distribution intracellulaire d'amylase et de lipase.

b) Existence d'une forme soluble cytoplasmique des protéines du pancréas exocrine.

Pour certaines enzymes d'espèces considérées, un pourcentage important du contenu enzymatique total du tissu pancréatique se retrouve dans le surnageant des homogénats indiquant qu'une forme soluble des protéines exocrines du pancréas pourraient intervenir lors du transport et de la sécrétion. (Hokin, 1955; Laird et coll., 1958; Morris et coll., 1960). Cette forme soluble est en accord avec les études de localisation des enzymes par les techniques d'immunofluorescence (Yasuda et coll., 1966). Rothman (1970) décrit même une distribution non parallèle du trypsinogène et du chymotrypsinogène dans la fraction soluble des homogénats de cellules acineuses du pancréas de lapin. Rothman en conclut que ces deux enzymes pourtant fonctionnellement, structuralement et physico-chimiquement étroitement liées sont compartimentalisées et stockées dans des granules différents ou bien qu'il existe de véritables distinctions dans les rapports de concentrations de ces deux enzymes dans le cytoplasme des cellules pancréatiques.

Nous ne pouvons donc encore exclure que chaque enzyme ou groupe fonctionnel d'enzymes soit transporté et stocké dans des granules de zymogènes différents. Il faudrait donc admettre, soit que l'excrétion cellulaire réponde à des mécanismes différents pour chaque grain, soit que certaines enzymes soient sécrétées dans les grains de zymogènes et d'autres non.

c) Transport et sécrétion non parallèles et sélectifs.

Si toutefois il existe une homogénéité des granules de zymogènes la sécrétion des enzymes digestives par exocytose (selon Palade) ne peut être qu'un phénomène non spécifique ou non sélectif pour les différentes enzymes. Ce modèle de sécrétion fut appelé sécrétion "en parallèle" lorsque Babkin contesta la théorie de Walther concernant l'adaptation, au cours d'un seul repas, des enzymes pancréatiques au constituant principal de la diète. Babkin et ses collaborateurs (1950) déterminèrent quelques enzymes de la sécrétion pancréatique dans certaines conditions et on observé que la sécrétion était généralement parallèle d'une enzyme à l'autre quelque soit le stimulus de la sécrétion.

Ils en ont conclu que le processus de sécrétion n'était pas constitué d'un transport sélectif et s'il existait une telle sélectivité sécrétrice, elle proviendrait d'une régulation indépendante de la synthèse des différentes enzymes.

Durant ces dernières années, de nombreuses études ont réexaminé ce problème. Certains travaux ont confirmé un transport et une sécrétion parallèle, d'autres non.

Tartakoff et coll. (1975) ont étudié le transport intracellulaire et la décharge des protéines excrétées par le cobaye dans un système de lobules isolés décrit par Scheele et coll. (1975). La composition des protéines a été analysée par des électrophorèses sur gel de polyacrylamide mises au point par Tartakoff et coll. (1974). Ils démontrent ainsi que quelque soit le stimulus (chlorure de calcium, carbamylcholine et caeruléine) les protéines sécrétées ont la même composition quantitative. Ils en concluent donc que le transport et la décharge des protéines du pancréas exocrine se font en parallèle. Mais ces auteurs n'ont pas étudié l'influence de substrats spécifiques sur la sécrétion enzymatique. D'autre part, la CCK-PZ (ayant en commun avec la caeruléine l'octapeptide biologiquement actif C-terminal) induit également dans notre système expérimental, une stimulation globale de toutes les

enzymes.

Nos résultats aboutissent donc à des conclusions différentes de celles du groupe de Palade, sans pour autant qu'il y ait de contradiction fondamentale entre leurs observations et les nôtres. Les différents agents qu'ils ont utilisés pour stimuler la sécrétion exocrine du pancréas ne sont pas spécifiques, alors que nous utilisons un système physiologique (extraits de muqueuses après administration des différents substrats alimentaires). Les observations de Kraehenbühl et coll. (1972) et celles de Painter et coll. (1973) montrant que l'ensemble des enzymes protéolytiques est groupé dans un même granule de zymogène n'ont pas été étendues aux enzymes amylolytiques et lipolytiques.

Quels sont les arguments en faveur d'un transport non parallèle ?

Sarles et coll. (1965, 1966) ont noté que durant une perfusion continue de sécrétine, la lipase disparaît du contenu duodénal alors que la trypsine et la chymotrypsine sont sécrétées dans des proportions relativement constantes. Sarles et coll. (1966) ont également remarqué que le repas fictif induit une augmentation importante du contenu lipasique des aspirations duodénales, un faible accroissement de celui de la trypsine et de la chymotrypsine et pas d'augmentation de l'amylase. Ces auteurs ont également constaté que des injections de CCK-PZ induisaient une augmentation parallèle des débits des quatre enzymes dans le duodénum.

Ribet et coll. (1968) ont enregistré une augmentation de la trypsine et de la chymotrypsine par rapport à la lipase lorsque la sécrétine est ajoutée à la CCK-PZ. Les protéases elles, étaient sécrétées de manière parallèle dans toutes les conditions expérimentales.

Nous avons traité des données en faveur d'un transport non parallèle, qu'elles sont celles proposant un transport sélectif ?

Christophe et coll. (1971) ont démontré que la prise d'hydrates de carbone et de graisse stimule à court terme chez le rat les taux respectifs d'amylase et de lipase. Ces ajustements différentiels du taux des hydrolases pancréatiques ne peuvent être dus à un effet de biosynthèse, car les effets observés sont trop rapides, mais à une augmentation de la vitesse de transport et de sécrétion.

Rothman (1974) montre que la régulation sélective du transport semble être due à un contrôle moléculaire de la digestion : l'hydrolyse des liaisons peptidiques contenant la lysine semble être réglée de manière indépendante et ceci est en partie la conséquence de variations dans le transport et la sécrétion préférentielle de trypsinogène. Un autre exemple est celui de la chymodénine (Adelson et coll. 1974), peptide duodénal qui augmente de manière sélective la sécrétion du chymotrypsinogène alors qu'il n'affecte peu ou pas celle des autres enzymes digestives.

Pôle duodénal

Comme nous l'avons déjà vu, l'adaptation à long terme des enzymes pancréatiques au type de la nourriture est chose admise. Les travaux de Christophe et coll. (1971) et les nôtres montrent une réponse immédiate du pancréas à la suite d'un seul type de repas et suggèrent qu'il existe, au niveau du duodénum une activation ou/et une synthèse de facteurs libérant les enzymes de manière spécifique; ceci implique la nécessité de l'existence de plusieurs facteurs duodénaux spécifiques du moment qu'il y a plusieurs réponses ou bien, de facteurs bloquant la libération ou l'activation de (pro)enzymes des autres enzymes non concernées par le type de repas administré. Ceci évoque une analogie avec les phénomènes concernant l'axe entéro-insulaire (McIntyre et coll. 1964 et Zermatten et coll. 1974).

VI CONCLUSIONS

Nous pouvons affirmer que dans nos conditions, le passage de la nourriture et de certains produits de son hydrolyse induit une libération de facteurs duodénaux agissant généralement de manière sélective sur les enzymes (amylase, lipase et trypsine) du pancréas exocrine du rat en fonction du substrat administré. Une sélectivité optimale de la sécrétion d'amylase s'observe 15, 30 et 45 min. après l'administration intragastrique d'amidon et 5 et 30 min. après celle de maltose. Pour l'hydrolysat partiel de lactalbumine et la caséine, la sécrétion spécifique de la trypsine est maximale 5 et 45 min. après l'administration de ces substrats. Le premier pic de stimulation (5 min.) pourrait correspondre à une activation du facteur duodénal alors que le deuxième plus tardif, (45 min.) pourrait être dû à la synthèse de ce même facteur. Avec les lipides, la sélectivité optimale de la lipase est observée 30 min. après l'administration de trioléine et d'huile d'arachides.

De plus nous avons montré que certains produits d'hydrolyse intermédiaire (tels le maltose pour les hydrates de carbone et l'hydrolysat partiel de lactalbumine pour les protéines) et les produits "finaux" (tels le glucose et la L-phénylalanine) qui ne nécessitent pas la présence d'enzymes pancréatiques pour être absorbés, étaient capables d'agir sélectivement sur la sécrétion d'amylase et de trypsine.

Hypothétiquement, au niveau duodénal, il pourrait s'agir d'une activation et/ou d'une synthèse rapide d'un facteur agissant spécifiquement sur l'enzyme requise par le type de diète administré ou de celles d'un facteur inhibant les enzymes non fonctionnelles (par rapport à la diète) et épar-

gnant celle qui sera sécrétée en vue de l'hydrolyse du substrat administré.

Au niveau pancréatique, ces facteurs pourraient agir de façon non parallèle de la manière suivante, soit :

1) sur des granules de zymogènes différents contenant spécifiquement des enzymes amylolytiques, lipolytiques et protéolytiques.

2) sur la vitesse de transport de (pro)enzymes solubles dans le cytoplasme.

3) sur les cellules acineuses topographiquement diversément réparties dans le pancréas exocrine et où la synthèse des enzymes fonctionnellement liées se ferait préférentiellement selon la proximité ou l'éloignement des cellules β .

4) sur des granules de zymogènes contenant toutes les enzymes, mais où l'action des facteurs se ferait de manière sélective sur la vitesse d'une enzyme ou de plusieurs enzymes fonctionnellement liées requise(s) par le type de repas ingéré.

Néanmoins, bien que certains résultats préliminaires chez l'homme corroborent ceux obtenus chez le rat, nous nous garderons de penser qu'il s'agit là d'un mécanisme de physiologie général au vue des actions diverses que les hormones gastro-intestinales bien connues de nos jours exercent sur le pancréas exocrine de différentes espèces.

En conclusion, nous dirons que bien qu'il existe un mécanisme indéniable de transport et de sécrétion parallèles pour toutes les enzymes, celui-ci ne semble pas être le seul pouvant intervenir dans la régulation du pancréas exocrine.

Selon nos expériences, un mécanisme de sécrétion sélective rapide semble donc exister afin de pallier rapidement aux

nécessités de la digestion. Cette régulation se fait par l'intermédiaire du duodénum, organe qui semble être sensible non seulement à la présence de la nourriture à digérer mais aussi à sa qualité.

VII RESUME

Il est bien connu que la muqueuse duodénale est la source de nombreuses hormones ou facteurs gastro-intestinaux agissant sur la sécrétion exocrine du pancréas. Toutefois l'influence rapide de divers substrats alimentaires spécifiques sur la muqueuse duodénale est encore mal investiguée.

Afin d'étudier cette régulation, nous avons procédé aux expérimentations suivantes : une administration intragastrique de glucides (amidon, maltose, glucose), de protéines (caséine, hydrolysat partiel de lactalbumine, L-phénylalanine) et de graisses (trioléine, huile d'arachides) a été réalisée chez une série de rats nommés RATS DONNEURS. Les muqueuses duodénales de ces rats ont été prélevées 0, 15, 30, 45 ou 60 min. après la surcharge. Des extraits aqueux de ces muqueuses ont été injectés dans le tronc coeliaque d'une deuxième série de rats appelés RATS RECEVEURS auxquels on prélève le suc pancréatico-biliaire afin d'en déterminer les activités enzymatiques de l'amylase, de la lipase et de la trypsine.

Nous pouvons affirmer que dans nos conditions, le passage de la nourriture et de certains produits de son hydrolyse induit une libération de facteurs duodénaux agissant généralement de manière sélective sur les enzymes (amylase, lipase et trypsine) du pancréas exocrine du rat en fonction du substrat administré. Une sélectivité optimale de la sécrétion d'amylase s'observe 15, 30 et 45 min. après l'administration intragastrique d'amidon et 5 et 30 min. après celle de maltose. Pour l'hydrolysat partiel de lactalbumine et la caséine, la sécrétion spécifique de la trypsine est maximale 5 et 45 min. après l'administration de ces substrats. Le premier pic de stimulation (5 min.) pourrait correspondre à une activation du facteur duodénal alors que le deuxième plus tardif,

(45 min.) pourrait être dû à la synthèse de ce même facteur. Avec les lipides, la sélectivité optimale de la lipase est observée 30 min. après l'administration de trioléine et d'huile d'arachides.

De plus nous avons montré que certains produits d'hydrolyse intermédiaire (tels le maltose pour les hydrates de carbone et l'hydrolysat partiel de lactalbumine pour les protéines) et les produits "finaux" (tels le glucose et la L-phénylalanine) qui ne nécessitent pas la présence d'enzymes pancréatiques pour être absorbés, étaient capables d'agir sélectivement sur la sécrétion d'amylase ou de trypsine.

En conclusion, nous dirons que bien qu'il existe un mécanisme indéniable de transport et de sécrétion parallèles pour toutes les enzymes, celui-ci ne semble pas être le seul pouvant intervenir dans la régulation du pancréas exocrine.

Selon nos expériences, un mécanisme de sécrétion sélective rapide semble donc exister afin de pallier promptement aux nécessités de la digestion. Cette régulation se fait par l'intermédiaire du duodénum, organe qui semble être sensible non seulement à la présence de la nourriture à digérer, mais aussi à sa qualité.

REFERENCES

Adelson J. W. et A. Ehrlich. 1972.
The effects of porcine duodenal mucosa extract upon enzyme release from pancreatic zymogen granules in vitro.
Endocrinology 90 : 60 - 66.

Adelson J. W. et S.S. Rothman. 1974.
Selective pancreatic enzyme secretion due to a new peptide called chymodenin.
Science 183 : 1087 - 1089.

Adler, G. et H.F. Kern. 1975.
Regulation of exocrine pancreatic secretory process by insulin in vivo.
Horm. Metab. Res. 7 : 290 - 296.

Arimura, A., M. Sato, A. Dupont, N. Nishi et A.V. Schally. 1975.
Abundance of immunoreactive GH-release inhibiting hormone in the stomach and the pancreas of rat.
Fed. Proc. 34 : 273.

Babkin, B.P. 1906.
Einige Grundeigenschaften der Fermente des Pankreassaftes.
Zbl. ges. Physiol. Pathol. Stoffwechs. 1 : 98 - 108.

Babkin, B.P. 1950.
Secretory mechanisms of the digestive glands.
2e éd. Hoeber, New-York : 54 - 58.

Bank, S. 1972.
Pancreatic endocrine-exocrine relationships in health and disease.
Scand. J. Gastroenterol. 7 : 503 - 507.

Behrman, J.W. et M.R. Kare. 1959.
Adaptation of canine pancreatic enzymes to diet composition
J. Physiol. 205 : 667 - 676.

Ben Abdeljlil, A. et P. Desnuelle, 1963.
Sur l'adaptation des enzymes exocrines du pancréas à la composition du régime.
Biochim. Biophys. Acta 81 : 136 - 149.

Brazeau, P., W. Vale, R. Burgus, N. Ling, M. Butcher,
J. Rivier et R. Guillemin. 1973.
Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone.
Science 179 : 77 - 79.

Brown, J.C., A.A. Harper et T. Scratcherd. 1967.
Potentiation of secretion stimulation of the pancreas.
J. Physiol. 190 : 519 - 530.

Bučko, A. et Z. Kopec. 1968.
Adaptation of enzyme activity of the rat pancreas on altered food intake.
Nutr. Dieta. 10 : 276 - 287.

Cherry, I.S. et L.A. Crandall. 1932.
The specificity of pancreatic lipase : its appearance in the blood after pancreatic injury.
Amer. J. Physiol. 100 : 266 - 273.

Christophe, J., J. Camus, M. Deschodt-Lanckman, J. Rathé, P. Robberecht, M.C. Vandermeers-Piret et A. Vandermeers. 1971.
Factors regulating biosynthesis, intracellular transport and secretion of amylase and lipase in the rat exocrine pancreas.
Horm. Metab. Res. 3 : 393 - 403.

Danielsson, A. et A. Lernmark. 1974.
Effects of pancreozymin and secretin on insulin release and the role of the exocrine pancreas.
Diabetologia 10 : 407 - 409.

Delézenne, C. 1931.
La sécrétion externe du pancréas.
Traité de physiologie normale et pathologique.
Masson, Paris. Tome 2 : 293 - 418.

Deschodt-Lanckman, M., P. Robberecht, J. Camus et J. Christophe. 1971.
Short-term adaptation of pancreatic hydrolases to nutritional and physiological stimuli in adult rats.
Biochimie 53 : 789 - 796.

De Smul, A., B. de Waele, P. Wissocq et R. Kiekens. 1974.
Exogenous and endogenous secretin stimulation in the conscious rat.
Digestion 11 : 39 - 50.

Dick, J. et J.P. Felber. 1975.
Specific hormonal regulation, by food, of the pancreas enzymatic (Amylase and Trypsin) secretions.
Horm. Metab. Res. 7 : 161 - 166.

Dockray, G.J. 1972.
The action of secretin, cholecystokinin-pancreozymin and caerulein on pancreatic secretion in the rat.
J. Physiol. 225 : 679 - 692.

Dubowski, K.M. 1962.
An o-toluidine method for body-fluid glucose determination.
Clin. Chem. 8 : 215 - 235.

Duncombe, W.G. 1964.
The colorimetric micro-determination of non-esterifed fatty acids in plasma.
Clin. Chem. Acta 9 : 122 - 125.

Felber,J.P. 1966.
Radioimmunoassays. I. General principles and methods.
Helvetica Medica Acta 33 : 367 - 377.

Felber,J.P., A. Zermatten et J. Dick. 1974.
Modulation, by food, of hormonal system regulating rat pancreatic secretion.
Lancet 2 : 185 - 188.

Fölsch, U.R. et K.G. Wormsley. 1973.
Pancreatic enzyme response to secretin and cholecystokinin - pancreozymin in the rat.
J. Physiol. 234 : 79 - 94.

Ganong, W.F. 1973.
Review of medical Physiology.
6e éd. Lange, Los Altos, California (U.S.A.) : 349 - 357.

Geratz, J.D. et J.C. Lamb. 1974.
Influence of bile duct ligation on exocrine pancreatic secretory activity in the rat.
Am. J. Physiol. 277 : 119 - 122.

Gidez, L.I. 1973.
Effect of dietary fat on pancreatic lipase levels in the rat.
J. Lipid Research 14 : 169 - 176.

Greenwood, F.C., W.M. Hunter et J.S. Glover. 1963.
The preparation of ^{131} I labelled human growth hormone of high specific activity.
Biochem. J. 89 : 114 - 123.

Gregory, R.A. 1970.
Gastrin - the natural history of a peptide hormone.
Harvey Lect. Series 64 : 121 - 155.

Grossman, M.I., H. Greengard et A.C. Ivy. 1943.
The effect of dietary composition on pancreatic enzymes.
Am. J. Physiol. 138 : 676 - 682.

Grossman, M.I., H. Greengard et A.C. Ivy. 1944.
On the mechanism of the adaptation of pancreatic enzymes to dietary composition.
Amer. J. Physiol. 141 : 38 - 41.

Grossman, M.I., L. Tsung-Min et R.E. Chance. 1974.
Candidate hormones of the gut.
Gastroenterology 67 : 737 - 738.

Gupta, S., J.B. Elder et I.E. Gillespie. 1973.
Exocrine secretory responses of the pancreas to pentagastrin and to a meat meal in dogs.
Digestion 9 : 482 - 489.

Hadjikhani, H., J. Fasel et J.P. Felber. 1970.
Facteurs de la muqueuse duodénale influençant la sécrétion insulinique.
Schweiz. med. Wschr. 100 : 1005 - 1009.

Hales, C.N. et P.J. Randle. 1963.
Immunoassay of insulin with insulin-antibody precipitation.
Biochem. J. 88 : 137 - 146.

Heatley, N.G. 1968.
The assay of secretin in the rat.
J. Endocr. 42 : 535 - 547.

Hellmann, B., A. Walgren et B. Petersson. 1962.
Cytological characteristics of the exocrine pancreatic cells with regard to their position in relation to the islets of Langerhans. A study in normal and obese-hyperglycaemic mice.
Acta Endocr. 39 : 465 - 473.

Henderson, J.R. 1969.
Why are the islets of Langerhans ?
Lancet 2 : 469 - 470.

Henriksen, F.W. et H. Worning. 1969.
The mutual influence of gastrin and secretin on the external pancreatic secretion in dogs.
Acta Physiol. Scand. 76 : 67 - 72.

Henriksen, F.W. et S. Möller. 1971.
Effect of secretin on the pancreatic secretion of protein.
Scand. J. Gastroenterol. (Supp. 6) 9 : 181 - 187.

Hinz, M., N. Katsilambros, B. Schweitzer, S. Raptis et E.F. Pfeiffer. 1971.
The role of the exocrine pancreas in the stimulation of insulin secretion by intestinal hormones.
Diabetologia 7 : 1 - 5.

Hokin, L.E. 1955.
Isolation of zymogen granules of dog pancreas and a study of their properties.
Biochim. Biophys. Acta 18 : 378 - 388.

Jamieson, J.D. et G.E. Palade. 1967.
Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell.
I. Role of the peripheral elements of the Golgi complex.
J. Cell Biol. 34 : 577 - 596.

Jamieson, J.D. et G.E. Palade, 1967.
Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell.
II. Transport to condensing vacuoles and zymogen granules
J. Cell Biol. 34 : 597 - 615.

Jamieson, J.D. et G.E. Palade. 1968.
Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell.
III. Dissociation of intracellular transport from protein synthesis.
J. Cell Biol. 39 : 580 - 603.

Jamieson, J.D. et G.E. Palade. 1968.
Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell.
IV. Metabolic requirements.
J. Cell Biol. 39 : 589 - 603.

Jamieson, J.D. et G.E. Palade. 1971.
Condensing vacuole conversion and zymogen granule discharge in pancreatic exocrine cells : metabolic studies.
J. Cell Biol. 48 : 503 - 522.

Jamieson, J.D. et G.E. Palade. 1971.
Synthesis, intracellular transport and discharge of secretory proteins in stimulated pancreatic exocrine cells.
J. of Cell Biol. 50 : 135 - 158.

Keller, P.J., E. Cohen et H. Neurath. 1961.
The protein of bovine pancreatic juice.
III. Incorporation "in vivo" of ^{14}C arginine into trypsinogen, chymotrypsinogen A and ribonuclease.
J. Biol. Chem. 236 : 1404 - 1406.

Konturek, S.J. 1970.
Pancreatic dose-response curves to intravenous secretin in man.
Gastroenterology 58 : 828 - 832.

Konturek, S., J. Tasler et W. Obtulowicz. 1972.
Localization of cholecystokinin release in intestine of the dog.
Amer. J. Physiol. 222 : 16 - 20.

Kowalewski, K. 1972.
The effect of histamine and pentagastrin on the secretion of bile in rats.
Arch. Int. Pharmacodyn. 200 : 370 - 377.

Kraehenbühl, J.P. et J.D. Jamieson. 1972.
Solid-phase conjugation of ferritin to Fab-fragments of immunoglobulin G for use in antigen localization on thin sections.
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 69 : 1771 - 1775.

Laird, A.K. et A.D. Barton. 1958.
Protein synthesis in rat pancreas. I. Intracellular distribution of amylase.
Biochim. Biophys. Acta 25 : 56 - 62.

Laird, A.K. et A.D. Barton. 1958.
Protein synthesis in rat pancreas. II. Changes in the intracellular distribution of pancreatic amylase during the secretory cycle.
Biochim. Biophys. Acta 25 : 12 - 15.

Lavau, M., R. Bazin et J. Herzog. 1974.
Comparative effects of oral and parenteral feeding on pancreatic enzymes in the rat.
J. Nutrition 104 : 1432 - 1437.

Lernmark, A., B. Hellmann et H.G. Coore. 1969.
Effects of gastrin on the release of insulin in vitro.
J. Endocrin. 43 : 371 - 375.

Lin, T.M. et R.S. Alphin. 1962.
Comparative bio-assay of secretin and pancreozymin in rats and dogs.
Am. J. Physiol. 203 : 926 - 928.

Malaisse-Lagae, F., M. Ravazzola, P. Robberecht, A. Vandermeers, W.J. Malaisse et L. Orci. 1975.
Exocrine pancreas : evidence for topographic partition of secretory function.
Science 190 : 795 - 797.

Marchis-Mouren, G., L. Paséro et P. Desnuelle. 1963.
Further studies on amylase biosynthesis by pancreas on rats fed on a starch-rich or a casein-rich diet.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 13 : 262 - 266.

Marliss, E.B., L. Girardier, J. Seydoux, C.B. Wollheim, Y. Kanazawa, L. Orci, A.E. Renold et D. Porte. 1973.
Glucagon release induced by pancreatic nerve stimulation in the dog.
J. Clin. Invest. 52 : 1246 - 1259.

Marshall, J.M. 1954.
Distribution of chymotrypsinogen, procarboxypeptidase, desoxyribonuclease and ribonuclease in bovine pancreas.
Exp. Cell. Res. 6 : 240 - 242.

Martin, J. 1967.
Notions de base en mathématiques et statistiques.
Gauthier-Villars, Paris. : 319 et 374.

Meldolesi, J. 1976.
Regulation of pancreatic exocrine secretion.
Pharmacol. Res. Comm. 8 : 1 - 24.

Meyer, J.H. et M.I. Grossman. 1972.
Comparison of D - and L - Phenylalanine as pancreatic stimulants.
Am. J. Physiol. 222 : 1058 - 1063.

Morris, A.J. et S.R. Dickman. 1960.
Biosynthesis of ribonuclease in mouse pancreas.
J. Biol. Chem. 235 : 1404 - 1408.

Morisset, J. et J. Dunnigan. 1971.
Effects of glucose, amino-acids and insulin on adaptation of exocrine pancreas to diet.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 136 : 231 - 234.

Mott, B.C., H. et O. Tiscornia. 1972.
Action différente des triglycérides à chaînes courtes, moyennes ou longues sur la sécrétion pancréatique exocrine de l'homme.
Biologie et Gastro-Entérologie 61 : 79 - 84.

Painter, R.G. et K.T. Kokuyasu. 1973.
Immunoferritin localization of intracellular antigens : the use of ultracryotomy to obtain ultrathin sections suitable for direct immunoferritin staining.
Proc. Natl. Acad. Sci. 70 : 1649 - 1653.

Petersen, H. et A. Berstad. 1971.
Effect of pentagastrin on pancreatic secretion in man.
Scand. J. Gastroenterol. 6 : 483 - 488.

Petersen, H. et A. Berstad. 1972.
Comparison of response to intravenous injection of secretin in man.
Scand. J. Gastroenterol. 7 : 463 - 469.

Popielsky, L. 1903.
Ueber die Grundeigenschaften des Pankreassaftes
Zentralblatt für Physiologie 17 : 65 - 70.

Preshaw, R.M., A.R. Cooke et M.I. Grossman. 1965.
Stimulation of pancreatic secretion by a humoral agent from the pyloric gland area of the stomach.
Gastroenterology 49 : 617 - 622.

Ramirez, J., K.A. Hubel et J.A. Clifton. 1966.
Intestinal factors affecting pancreatic exocrine secretion in the rat.
Am. J. Physiol. 211 : R260 - 263

Raptis, S., H.C. Dollinger, K.E. Schroeder, M. Schleyer, G. Rothenbuchner et E.F. Pfeiffer. 1973.
Differences in insulin, growth hormone and pancreatic enzyme secretion after intravenous and intraduodenal administration of mixed amino-acids in man.
N. Engl. J. Med. 228 : 1199 - 1202.

Reboud, J.P. , A. Ben Abdeljlil et P. Desnuelle. 1962.
Variation de la teneur en enzymes du pancréas de rat en fonction de la composition des régimes.
Biochim. Biophys. Acta 58 : 326 - 337.

Reggio, H., H. Cailla-Deckmyn et G. Manchis-Mouren. 1971.
Effects of pancreozymin on rat pancreatic byosynthesis.
The J. of Cell Biology 50 : 333 - 343.

Ribet, A., J.P. Pascal et N. Vaysse. 1968.
Recherche de la capacité maxima du pancréas exocrine humain normal sous perfusion continue de sécrétine et de pancréozymine.
Biol. Gastroent. 2 : 163 - 170.

Richterich, R. 1971.
α - Amylase : Amyloklastische Methode.
3e éd. S. Karger : 444 - 446.

Robberecht, P., Deschodt-Lanckman, M.P. de Neef et J. Christophe. 1975.
Effects of somatostatin on pancreatic exocrine function. Interaction with secretin.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 67 : 315 - 323.

Rothman, S.S. 1967.
"Non-parallel transport" of enzyme protein by the pancreas.
Nature (Lond.) 213 : 460 - 462.

Rothman, S.S. 1970.
Subcellular distribution of trypsinogen and chymotrypsinogen in the acinar cells of pig pancreas.
Amer. J. Physiol. 218 : 372 - 376.

Rothman, S.S. 1975.
Protein transport by the pancreas.
Science 190 : 747 - 753.

Rothman, S.S. 1974.
Molecular regulation of digestion : short-term and bond specific.
Am. J. Physiol. 226 : 77 - 83.

Sarda, L., G. Marchis-Mouren et P. Desnuelle. 1957.
Sur les interactions de la lipase pancréatique avec les triglycérides.
Biochem. Biophys. Acta. 24 : 425 - 427.

Sarles, H., J. Taulier et C. Figarella. 1963.
Dosage de lipase dans le suc duodénal.
Rev. Franç. Etudes Clin. et Biol. 8 : 706 - 707.

Sarles, H., J.B. Bauer and G. Prézelin. 1965.
Etude des injections répétées et des perfusions de sécrétine chez l'homme.
Arch. Mal. Appar. dig. 54 : 177.

Sarles, H., C. Figarella, G. Prézelin et C. Souville. 1966.
Comportement différent de la lipase, de l'amylase et des enzymes protéolytiques pancréatiques après différents modes d'excitation du pancréas humain.
Bull. Soc. Chim. Biol. 48 : 951 - 957.

Scheele, G.A. et G.E. Palade. 1975.
Studies of the guinea-pig pancreas. Parallel discharge of exocrine enzyme activities.
J. Biol. Chem. 250 : 2660 - 2670.

Schwert, G.W. et Y. Takenaka. 1955.
A spectrophotometric determination of trypsin and chymotrypsin.
Biochim. Biophys. Acta 16 : 570 - 575.

Sergeyeva, A.M. 1938.
Microscopic changes in pancreatic gland of cat produced by sympathetic and parasympathetic stimulation.
Anat. Rec. 71 : 319 - 335.

Smith, B.W. et J.H. Roe. 1957.
A micromodification of the Smith and Roe method for the determination of amylase in body fluids.
J. Biol. Chem. 227 : 357 - 362.

Snook, J.T. 1965.
Dietary regulation of pancreatic enzyme synthesis, secretion and inactivation in the rat.
J. Nutr. 87 : 297 - 305.

Snook, J.T. 1971.
Dietary regulation of pancreatic enzymes in the rat with emphasis on carbohydrate.
Am. J. Physiol. 221 : 1383 - 1387.

Soeling, H.D. et K.O. Unger. 1972.
The role of insulin in the regulation of amylase synthesis in the rat pancreas.
Europ. J. Clin. Invest. 2 : 199 - 212.

Stening, G.F. et M.I. Grossman. 1969.
Gastrin-related peptides as stimulants of pancreatic and gastric secretion.
Am. J. Physiol. 217 : 262 - 266.

Sum, P.T. et R.M. Preshaw. 1967.
Intraduodenal glucose infusion and pancreatic secretion in man.
Lancet 2 : 340 - 341.

Tartakoff, A.M., L.J. Greene, J.D. Jamieson et G.E. Palade. 1974.
Parallelism in the processing of pancreatic proteins.
Adv. in Cytopharmacol. 2 : 177 - 194.

Tartakoff, M.A., J.D. Jamieson, G.A. Scheele et G.E. Palade. 1975.
Studies on the pancreas of the guinea-pig. Parallel processing and discharge of exocrine proteins.
J. Biol. Chem. 250 : 2671 - 2677.

Temler, R.S. 1972.
Radioimmunoassay for enzymes of the exocrine pancreas of the rat (trypsin, chymotrypsin and amylase).
Thèse de doctorat, Lausanne (Suisse).

Valenzuela, J.E., M. Petermann et G. Ugarte. 1968.
Pancreatic secretion stimulated by a gastrin-like pentapeptide.
Amer. J. Digest. Diseas. 13 : 767 - 774.

Vandermeers, A. et J. Christophe. 1968.
α-amylase et lipase du pancréas de rat. Purification, chromatographie, recherche du poids moléculaire et composition en acides aminés.
Biochim. Biophys. Acta 154 : 110 - 129.

Vandermeers, A. et J. Christophe. 1969.
Purification, activité enzymatique potentielle et composition en acides aminés du chymotrypsinogène et des trypsinogènes du pancréas de rat.
Biochim. Biophys. Acta 188 : 101 - 112.

Vandermeers-Piret, M.C., J. Camus, J. Rathé, A. Vandermeers et J. Christophe. 1971.
Distribution of hydrolases in the rat pancreas : some properties of zymogen granules.
Amer. J. Physiol. 220 : 1037 - 1045.

Walther, A.A. 1897.
The secretory work of the pancreatic gland.
Thèse de doctorat, St-Pétersbourg.

Wang, C.C. et M.I. Grossman. 1951.
Physiological determination of release of secretin and pancreozymin from intestine of dogs with transplanted pancreas.
Am. J. Physiol. 164 : 527 - 545.

Way, L. et M.I. Grossman. 1970.
Pancreatic secretion by duodenal acid and exogenous hormones in conscious cats.
Am. J. Physiol. 219 : 449 - 454.

Wolfe, B.W. R.M. Keltner et D.L. Kaminski. 1975.
The effect of an intraduodenal elemental diet on pancreatic secretion.
Surgery, Gynecology and Obstetrics 140 : 241 - 245.

Wormsley, K.G., M.P. Mathoney et Ng. Margaret. 1966.
Effects of a gastrin-like pentapeptide on stomach and pancreas.
Lancet 1 : 993 - 996.

Wormsley, K.G. 1968.
The action of secretin on the secretion of enzymes by the human pancreas.
Scand. J. Gastroent. 3 : 183 - 188.

Wormsley, K.G. 1969.
A combination of the response to secretin, pancreozymin and a combination of these two hormones in man.
Scand. J. Gastroent. 4 : 413 - 417.

Wormsley, K.G. 1971.
Further studies of the response to secretin and pancreozymin in man.
Scand. J. Gastroent. 6 : 343 - 350.

Yasuda, K. et A.H. Coons. 1966.
Localisation by immunofluorescence of amylase, trypsinogen and chymotrypsinogen in the acinar cells of the pig pancreas.
J. Histochem. Cytochem. 14 : 303 - 313.

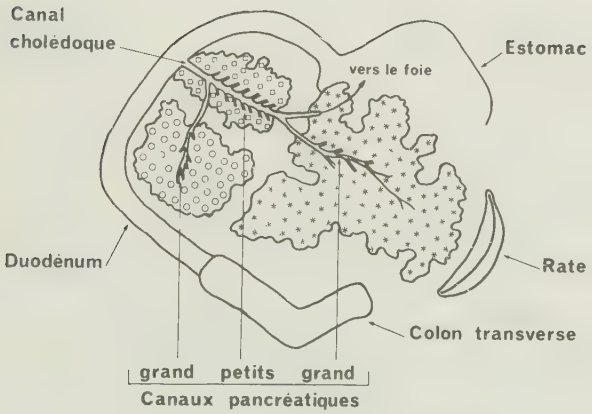
Zaragoza - Hermans, N. et J.P. Felber. 1972.
Studies on the metabolic effects induced in the rat by a high fat diet. II. Disposal of orally administered (^{14} C) - glucose.
Horm. Metab. Res. 4 : 25 - 30.

Zermatten, A. et J.P. Felber. 1974.
Sensitivity to glucose of an intestinal factor stimulating insulin release.
Horm. Metab. Res. 6 : 272 - 274.

McIntyre, N., C.D. Holdsworth et D.S. Turner. 1964.
New interpretation of oral glucose tolerance.
Lancet 1 : 20 - 21.

Figure 1

ANATOMIE DU PANCREAS CHEZ LE RAT



Pancréas gastro-splénique

Pancréas biliaire

Pancréas duodénal

Figure 2. Schéma représentant les différentes étapes de la première partie expérimentale se déroulant chez le rat donneur= stimulation de la muqueuse duodénale du rat par administration intragastrique de divers substrats alimentaires.

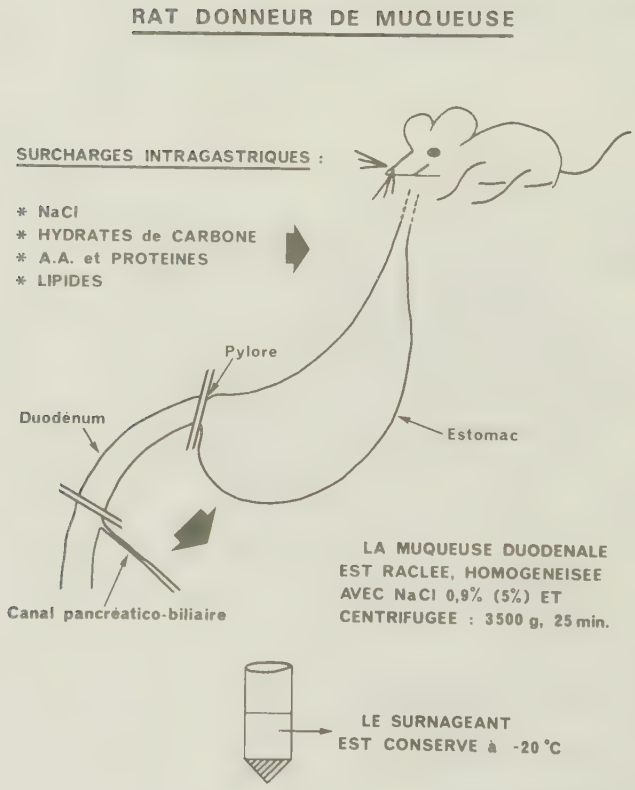


Figure 3. Schéma représentant la deuxième étape expérimentale qui consiste à injecter dans le tronc coeliaque du rat receveur les extraits de muqueuses prélevées chez le rat donneur, afin d'en tester leurs activités biologiques.

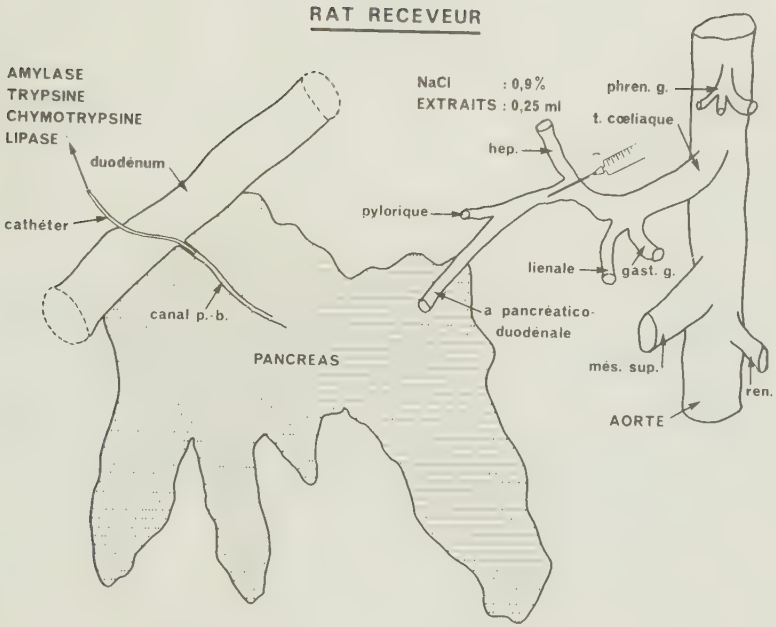
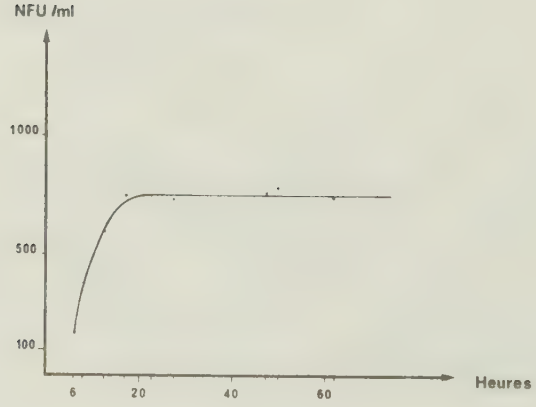


Figure 4.

Cinétique d'activation du trypsinogène en trypsine (NFU /ml) dans le suc pancréatico-biliaire, à 4°C, en présence de trypsine (2µg).



gure 5. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 7 et 14 min. après injection, chez le rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30 et 60 min. lors d'une administration intragastrique de glucose chez le rat donneur.

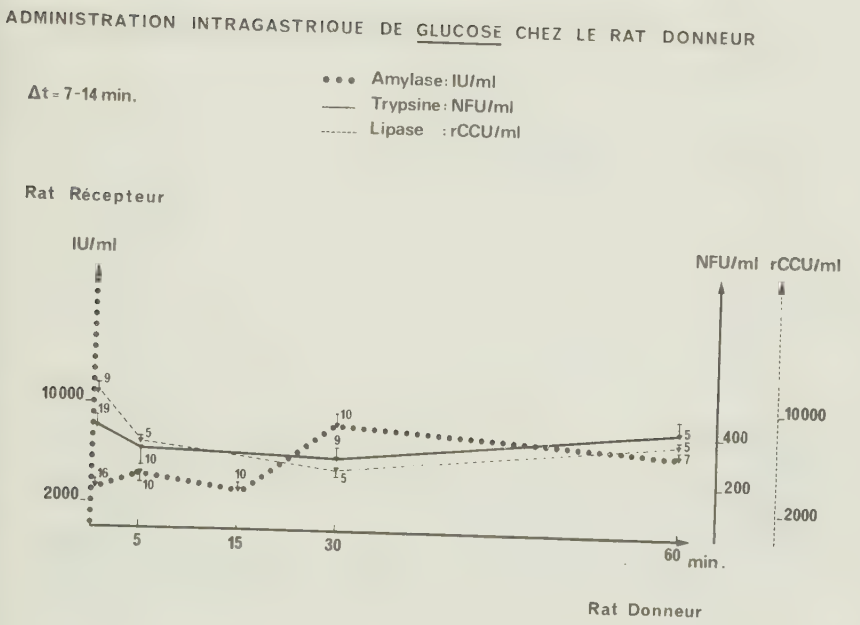


Figure 6. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 14 et 21 min. après injection, chez le rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une administration intragastrique de maltose chez le rat donneur.

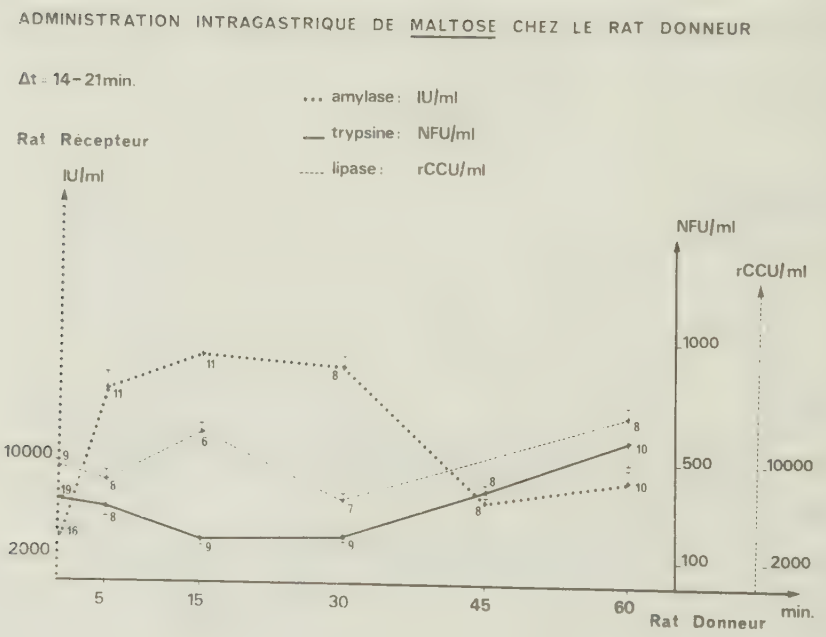


Figure 7. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 7 et 14 min. après injection, chez le rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une administration intragastrique d'amidon chez le rat donneur.

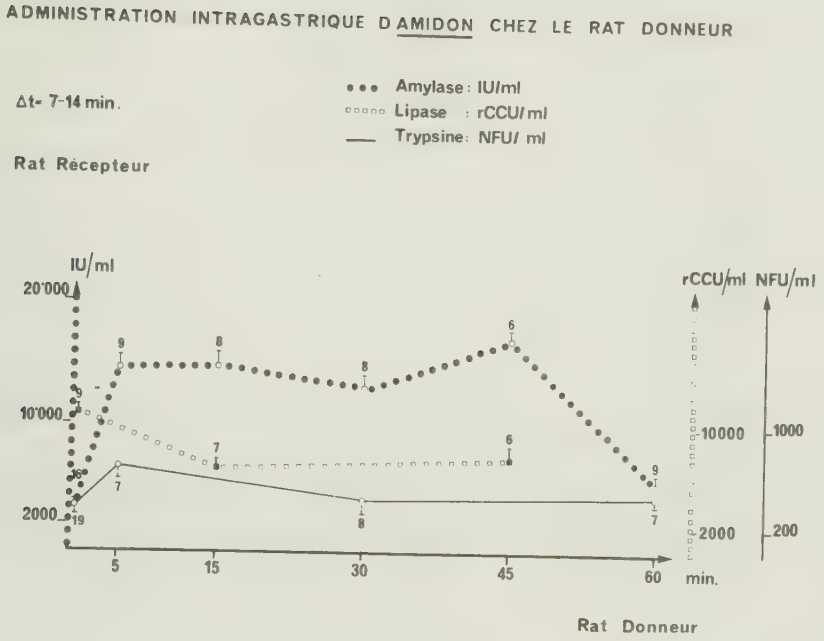
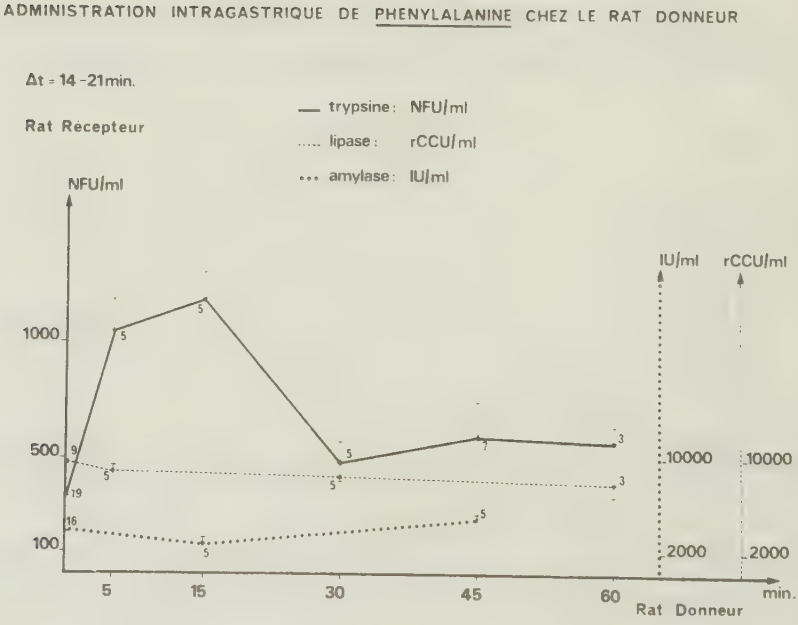


Figure 8. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 14 et 21 min. après injection, chez le rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une administration intragastrique de L-Phénylalanine chez le rat donneur.



gure 9. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 14 et 21 min. après injection, chez le rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une administration intragastrique de caséine chez le rat donneur.

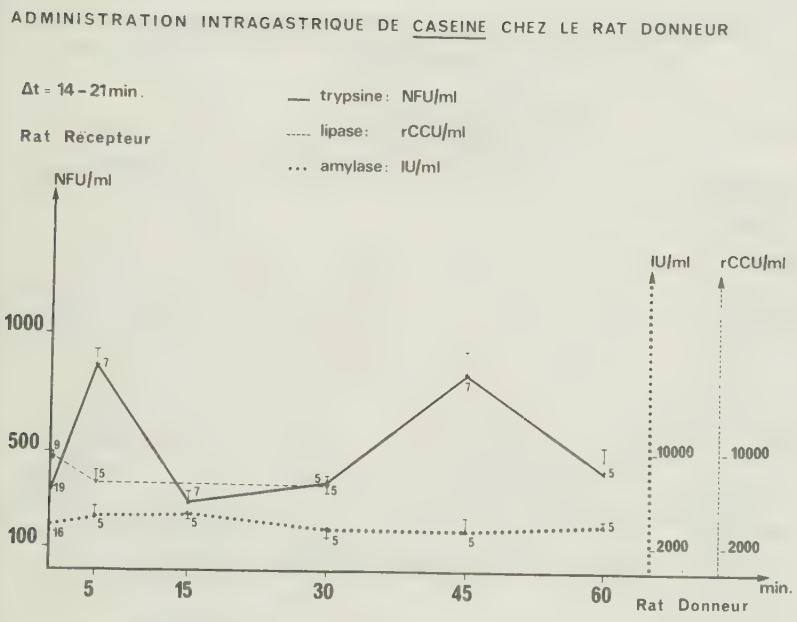


Figure 10. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 14 et 21 min. après injection, chez le rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 40, 45, 50 et 60 min. lors d'une surcharge intragastrique d'hydrolysat partiel de lactalbumine chez le rat receveur.

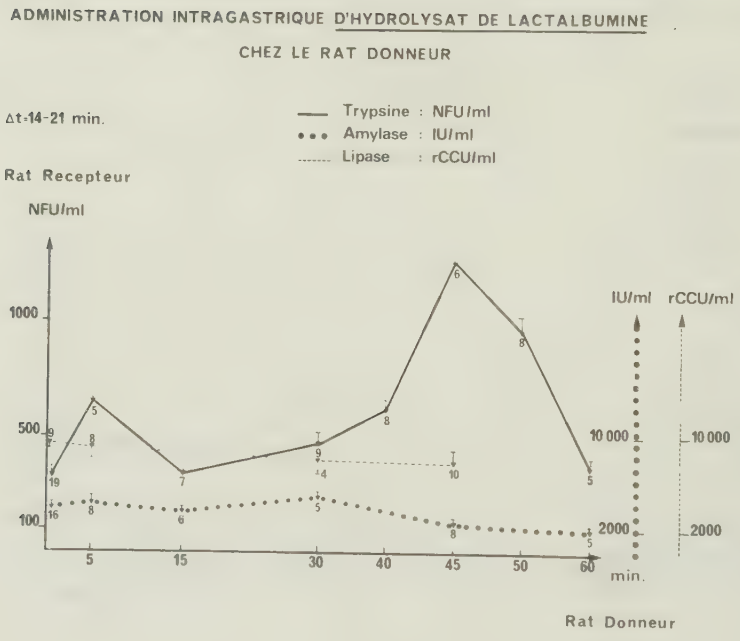


Figure 11. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 14 et 21 min. après injection, chez le rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une administration intragastrique d'huile d'arachide chez le rat donneur.

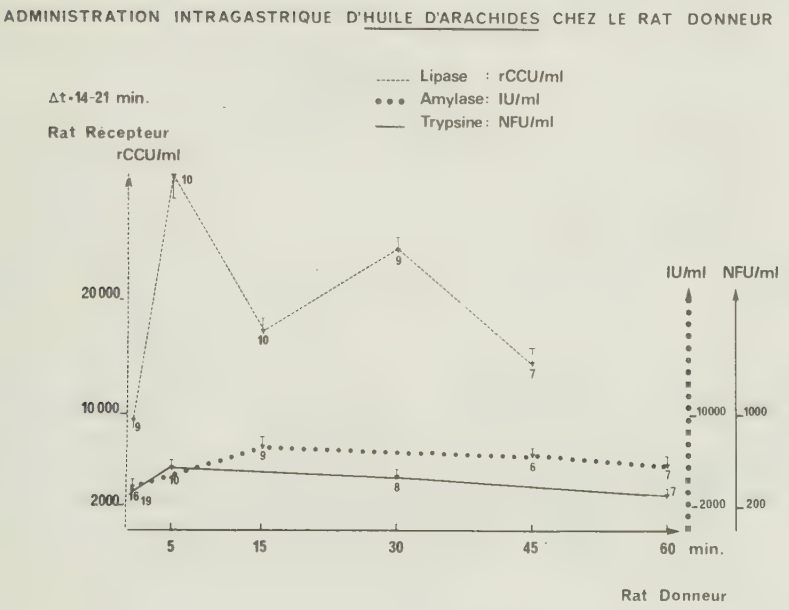
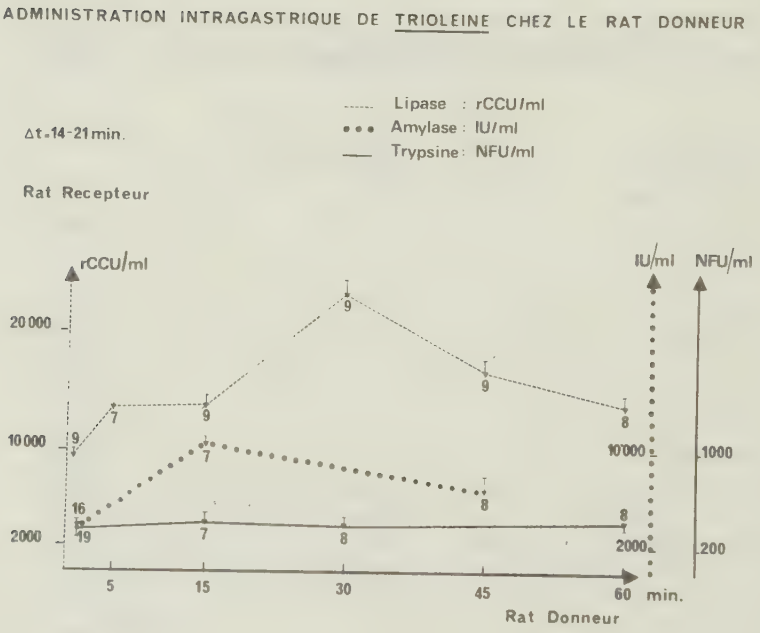


Figure 12. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 14 et 21 min. après injection, chez le rat récepteur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une administration intragastrique de trioléine chez le rat donneur.



gure 13. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 10 et 20 min. après injection, chez le rat receveur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 30, 60, 90 et 120 min. lors d'une prise orale d'hydrolysat partiel de lactalbumine par C.M.

Dosages d'enzymes dans le jus pancréatique du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodenales prelevees lors d une administration de Nesmida chez l Homme (C.M.).

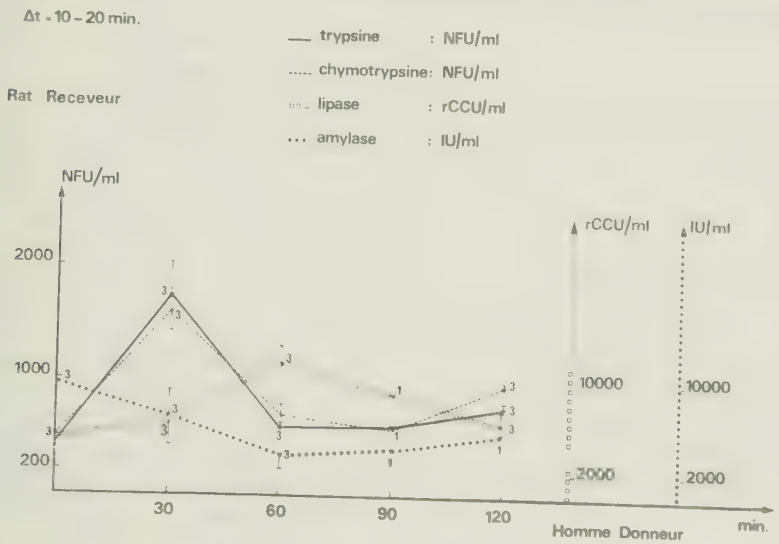


Figure 14. Prélèvement du suc pancréatico-biliaire entre 10 et 20 min. après injection, chez le rat receveur, d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15, 30, 60 et 90 min. lors d'une prise orale d'hydrolysat partiel de lactalbumine par G.J.J.

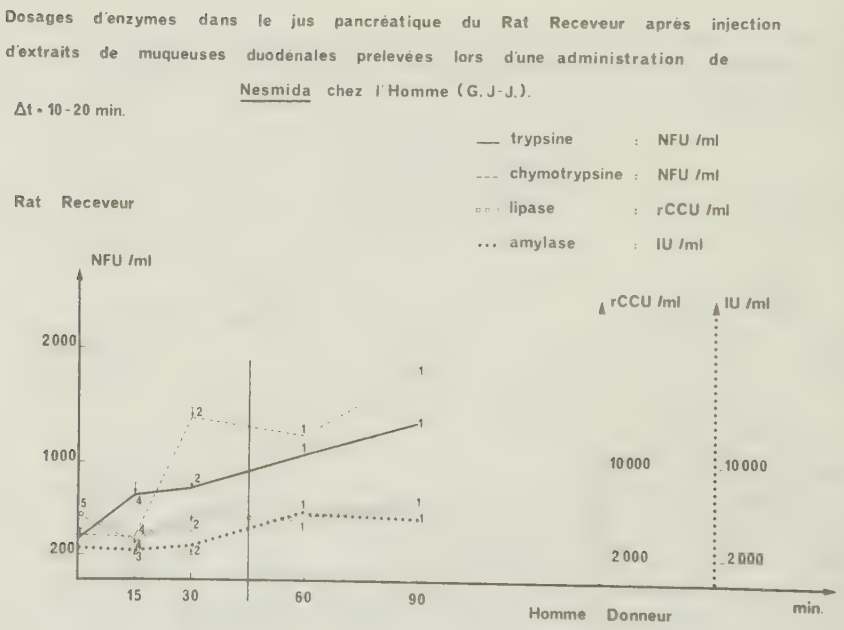


Tableau 1.

Dosages enzymatiques de trypsine (NFU/ml) chez le Rat Receveur

	Jus pancréatiques basaux	Injection de 0.25 ml de NaCl 0,9 % dans l'artère pancréatico-duodénale du Rat Receveur	Injection d'extraits de muqueuses duodénales de Rats Donneurs à jeûn.
Nombre de Rats	6	6	19
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.			
- 7 - 0	264 ± 48	317 ± 18	314 ± 22
0 - 7	254 ± 26	315 ± 60	290 ± 23
7 - 14	248 ± 26	352 ± 51	360 ± 40
14 - 21	258 ± 20	347 ± 51	334 ± 29
21 - 28	224 ± 26	393 ± 46	316 ± 28
28 - 35	254 ± 24	326 ± 45	313 ± 20

(Moyennes ± erreurs standards de la moyenne)

Tableau 2. Dosages enzymatiques d'amylase (IU/ml) chez le Rat Receveur.

	Jus pancréatico-biliaires basaux	Injection de 0.25 ml. de NaCl 0.9 % dans l'artère pancréatico-duodénale du Rat Receveur.	Injection d'extraits de muqueuses duodénales de Rats Donneurs à jeûn.
Nombre de rats	5	7	16
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur			
- 7 - 0	3240 ± 403	3248 ± 93	3763 ± 223
0 - 7	3244 ± 402	2962 ± 278	3898 ± 330
7 - 14	2620 ± 101	3018 ± 301	3493 ± 345
14 - 21	2920 ± 442	3193 ± 185	3769 ± 262
21 - 28	2744 ± 128	3171 ± 208	3451 ± 193
28 - 35	2656 ± 359	2685 ± 324	3701 ± 291

Tableau 3. Dosages enzymatiques de lipase (RCCU/ml) chez le Rat Receveur.

	Jus pancréatiques basaux	Injection de 0.25 ml de NaCl 0.9 % dans l'artère pancréatico-duodénale du Rat Receveur	Injection d'extraits de muqueuses duodénales de Rats Donneurs à jeûn.
Nombre de rats	11	8	9
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur			
- 7 - 0	6824 ± 302	8359 ± 302	6850 ± 347
0 - 7	7166 ± 360	8359 ± 302	7305 ± 458
7 - 14	5884 ± 621	8154 ± 322	10883 ± 558
14 - 21	7047 ± 380	9266 ± 336	9488 ± 310
21 - 28	7162 ± 358	8994 ± 118	9528 ± 477
28 - 35	5572 ± 388	6423 ± 338	5858 ± 324

Tableau 4. Dosages enzymatiques d'amylase (IU/ml), de lipase (RCCU/ml), de trypsine (NFU/ml) et de chymotrypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire de Rats Receveurs après injection de 1 et 5 UCHR de CCK-PZ Boots dans 0.25 ml NaCl isotonique 0.9 %.

Enzymes (Unités)	Amylase (IU/ml)		Lipase (RCCU/ml)		Trypsine (NFU/ml)		Chymotrypsine (NFU/ml	
Nombre de rats	10	8	7	7	6	7	6	7
CCK-PZ (UCHR)	0.5	1.0	0.5	1.0	1.0	5.0	1.0	5.0
Temps de prélèvement du suc pancréatico-biliaire (intervalle de min.)								
- 7 - 0	3425±185	3610±486	7724±578	7134±571	325 ± 39	361 ± 50	420 ± 38	464 ±58
0 - 7	7752±486	12590±1643	7691±227	34844±1254	513 ± 27	804 ±180	636 ± 57	1272 ±102
7 - 14	22657±1319	58551±4050	17864±3056	65348±3209	977 ± 36	1416 ±208	1460 ± 122	2090 ±206
14 - 21	37955±3147	44226±1967	20205±4104	27828±1254	862 ± 76	1311 ±161	1312 ± 136	2003 ±188
21 - 28	28674±3358	32030±2083	10591±1128	21166±442	741 ± 83	1227 ±196	1082 ± 93	1992 ±132
28 - 35	26985±3055	25666±2823	9821±1156	16338±315	605 ± 44	922 ±128	998 ± 92	1728 ±126

Tableau 5. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées, 0, 5, 15, 30 et 60 min. lors d'une surcharge de glucose chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	60
Nombre de rats	16	10	10	10	7
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 7 - 0	3763 ± 223	4058 ± 317	2993 ± 288	3598 ± 230	4259 ± 230
0 - 7	3898 ± 330	4979 ± 345	3540 ± 489	3600 ± 115	4691 ± 432
7 - 14	3493 ± 345	4982 ± 489	3338 ± 345	8548 ± 806	6533 ± 633
14 - 21	3769 ± 262	2763 ± 230	3281 ± 460	6677 ± 950	4547 ± 662
21 - 28	3451 ± 193	2619 ± 201	3943 ± 259	4432 ± 317	4893 ± 633
28 - 35	3701 ± 291	2993 ± 230	3655 ± 317	3943 ± 288	4921 ± 403

Tableau 6. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 30 et 60 min. lors d'une surcharge de Glucose chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	30	60
Nombre de rats	19	10	9	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.				
- 7 - 0	314 ± 22	288 ± 18	296 ± 16	312 ± 26
0 - 7	290 ± 23	306 ± 24	331 ± 6	325 ± 61
7 - 14	360 ± 40	320 ± 58	289 ± 35	417 ± 39
14 - 21	334 ± 29	313 ± 16	291 ± 28	502 ± 42
21 - 28	316 ± 28	275 ± 19	285 ± 33	419 ± 28
28 - 35	313 ± 20	321 ± 14	251 ± 23	334 ± 21

Tableau 7. Contenus en glucose (mg/100 ml) et en insuline IRI (µU/ml) des extraits de muqueuses duodénales lors d'une surcharge de glucose chez 5 rats.

Temps (min.) après la surcharge orale.	0	5	15	30	45	60
Glucose (mg/100 ml)	11	45	88	82	82	38
Insuline (µU/ml)	19	22	24	25	23	20

Tableau 8. Comparaison des dosages enzymatiques et radioimmunologiques d'amylase et de trypsine dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 30 min. lors d'une surcharge orale de glucose chez le Rat Donneur.

	AMYLASE		TRYPSINE	
Dosages	Enzymatique	Radioimmunologique	Enzymatique	Radioimmunologique
Unités	IU/ml	mg/ml	NFU/ml	µg/ml
Nombre de rats	5	5	5	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.				
- 7 - 0	2199 ± 231	1.10 ± 0.22	388 ± 44	568 ± 38
0 - 7	3703 ± 741	2.12 ± 0.66	348 ± 16	542 ± 28
7 - 14	7174 ± 1157	3.35 ± 0.90	318 ± 32	498 ± 52
14 - 21	6943 ± 1878	2.83 ± 0.95	283 ± 16	368 ± 36
21 - 28	4605 ± 1150	2.40 ± 0.86	278 ± 14	347 ± 27
28 - 35	3101 ± 1111	1.76 ± 0.92	248 ± 28	308 ± 58

Tableau 9. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le suc pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge de maltose chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	16	11	11	8	8	10
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	3763 ± 223	6245 ± 288	5037 ± 460	4461 ± 288	4000 ± 317	4029 ± 288
0 - 7	3898 ± 330	8289 ± 432	7972 ± 345	7224 ± 289	3828 ± 259	4749 ± 201
7 - 14	3493 ± 345	11800 ± 950	12922 ± 518	18765 ± 345	4806 ± 489	8749 ± 979
14 - 21	3769 ± 262	16002 ±1036	18966 ± 950	17959 ± 863	6648 ± 230	8289 ±1036
21 - 28	3451 ± 193	11713 ± 777	12059 ± 460	12260 ± 662	7483 ± 633	7253 ± 979
28 - 35	3701 ± 291	11512 ± 633	9929 ± 432	12663 ± 259	4662 ± 374	6101 ± 518

Tableau 10. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge de maltose chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	19	8	9	9	8	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	314 ± 22	231 ± 28	255 ± 32	237 ± 24	314 ± 32	305 ± 28
0 - 7	290 ± 23	189 ± 21	165 ± 18	206 ± 27	284 ± 18	340 ± 23
7 - 14	360 ± 40	292 ± 52	166 ± 21	171 ± 17	335 ± 22	571 ± 83
14 - 21	334 ± 29	322 ± 36	178 ± 25	198 ± 21	376 ± 27	597 ± 108
21 - 28	316 ± 28	242 ± 18	208 ± 10	249 ± 31	392 ± 26	645 ± 98
28 - 35	313 ± 20	380 ± 21	246 ± 27	275 ± 23	444 ± 33	885 ± 130

Tableau 11. Dosage enzymatique de lipase (rCCU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30 et 60 min. lors d'une surcharge de maltose chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	60
Nombre de rats	9	8	6	7	8
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 7 - 0	6850 ± 347	8737 ± 701	9171 ± 444	6232 ± 295	8932 ± 305
0 - 7	7305 ± 458	6801 ± 450	7765 ± 466	7287 ± 287	11789 ± 1024
7 - 14	10883 ± 559	7863 ± 702	12471 ± 957	6642 ± 383	12773 ± 707
14 - 21	9488 ± 310	8320 ± 644	12433 ± 787	6812 ± 406	13902 ± 674
21 - 28	9528 ± 477	7998 ± 683	11738 ± 316	6283 ± 326	11582 ± 829
28 - 35	5858 ± 324	7251 ± 941	12014 ± 683	6615 ± 449	10730 ± 944

Tableau 12. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge d'amidon chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	16	9	8	8	6	9
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	3763±223	6744±739	6617±445	6452±530	7122±635	4611±333
0 - 7	3898±330	6791±777	7641±712	7740±676	6450±220	4292±408
7 - 14	3493±345	14536±858	14718±849	13076±818	16978±565	5506±436
14 - 21	3769±262	9494±796	16529±1167	12082±825	13316±1663	7577±511
21 - 28	3451±193	7940±803	10745±1547	8036±880	7107±674	6458±697
28 - 35	3701±291	7133±875	9852±1170	6009±718	6161±237	7340±791

Tableau 13. Dosage enzymatique de lipase (rCCU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15 et 45 min. lors d'une surcharge d'amidon chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	15	45
Nombre de rats.	9	7	6
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.			
- 7 - 0	6850 ± 347	6997 ± 430	7198 ± 565
0 - 7	7305 ± 458	5836 ± 232	6577 ± 821
7 - 14	10883 ± 559	6654 ± 491	7397 ± 907
14 - 21	9488 ± 310	7374 ± 523	6777 ± 960
21 - 28	9528 ± 477	7993 ± 649	5683 ± 791
28 - 35	5858 ± 324	10888 ± 542	5517 ± 995

Tableau 14. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 30 et 60 min. lors d'une surcharge d'amidon chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	30	60
Nombre de rats	19	7	8	7
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.				
- 7 - 0	314 ± 22	573 ± 55	456 ± 95	447 ± 43
0 - 7	290 ± 23	594 ± 58	380 ± 59	489 ± 81
7 - 14	360 ± 40	659 ± 88	405 ± 97	429 ± 48
14 - 21	334 ± 29	630 ± 86	488 ± 81	540 ± 69
21 - 28	316 ± 28	666 ± 84	405 ± 53	631 ± 85
28 - 35	313 ± 20	749 ± 100	368 ± 47	754 ± 121

Tableau 15. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge de Phénylalanine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	19	5	5	5	7	3
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	314 ± 22	380 ± 24	474 ± 26	338 ± 16	407 ± 36	437 ± 67
0 - 7	290 ± 23	824 ± 123	478 ± 17	492 ± 99	377 ± 36	450 ± 46
7 - 14	360 ± 40	976 ± 116	966 ± 38	566 ± 120	541 ± 83	560 ± 86
14 - 21	334 ± 29	1038 ± 127	1180 ± 125	484 ± 86	589 ± 155	567 ± 64
21 - 28	316 ± 28	896 ± 167	740 ± 99	440 ± 74	476 ± 45	387 ± 97
28 - 35	313 ± 20	694 ± 144	628 ± 88	406 ± 67	484 ± 45	353 ± 78

Tableau 16. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15 et 45 min. lors d'une surcharge de Phénylalanine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	15	45
Nombre de rats	16	5	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.			
- 7 - 0	3763 ± 223	3156 ± 173	3194 ± 186
0 - 7	3898 ± 330	2462 ± 307	3447 ± 473
7 - 14	3493 ± 345	2342 ± 408	4181 ± 103
14 - 21	3769 ± 262	2045 ± 427	4834 ± 238
21 - 28	3451 ± 193	1416 ± 68	3571 ± 177
28 - 35	3701 ± 291	1477 ± 39	3633 ± 126

Tableau 17. Dosage enzymatique de lipase (rCCU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 30 et 60 min. lors d'une surcharge de Phénylalanine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	30	60
Nombre de rats	9	5	5	3
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.				
- 7 - 0	6850 ± 347	6895 ± 387	6709 ± 183	8031 ± 477
0 - 7	7305 ± 458	7683 ± 324	7667 ± 828	8287 ± 224
7 - 14	10883 ± 559	8774 ± 491	9295 ± 674	7895 ± 1492
14 - 21	9488 ± 310	8874 ± 334	8443 ± 291	7949 ± 1169
21 - 28	9528 ± 477	9206 ± 384	5781 ± 337	7317 ± 124
28 - 35	5858 ± 324	6486 ± 205	5878 ± 825	8006 ± 79

Tableau 18. Détermination de l'azote total (g N_2/kg extraits) dans les extraits duodénaux de rats surchargés avec la L-Phe.

Nombre de rats	3	4	2	4	4	2
Temps (min.) après la surcharge orale	0	5	15	30	45	60
g N_2 /kg extraits	9.98	9.35	9.92	9.42	9.42	9.56

Tableau 19. Composition en acides aminés (g.a.a./g N_2) de l'hydrolysat de lactalbumine (Nesmida) % N_2 = 12.3 %.

Acides aminés	Chromatographie 1	Chromatographie 2	Moyenne
Glycine	2.17	2.14	2.16
Alanine	5.06	4.97	5.02
Valine	5.61	5.38	5.50
Leucine	11.85	11.36	11.61
Isoleucine	5.66	5.38	5.52
Sérine	4.38	4.05	4.22
Thréonine	5.20	4.90	5.05
Cystine	1.61	1.77	1.69
Méthionine	2.52	2.21	2.37
Acide aspartique	11.19	10.46	10.83
Acide glutamique	17.48	17.00	17.24
Lysine	9.89	9.74	9.82
Arginine	3.19	3.02	3.11
Phénylalanine	3.76	3.12	3.44
Tyrosine	3.53	3.04	3.29
Tryptophane	1.60	-	1.60
Histidine	1.91	1.99	1.95
Proline	5.13	5.04	5.09

Tableau 20. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 40, 45, 50 et 60 min. lors d'une surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	40	45	50	60
Nombre de rats	19	5	7	9	8	6	8	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.								
- 7 - 0	314±22	400±51	285±37	477±27	410±24	443±49	345±20	421±59
0 - 7	290±23	915±124	339±29	404±36	473±38	1014±62	420±39	419±37
7 - 14	360±40	663±67	418±35	381±25	521±51	1257±50	470±32	309±95
14 - 21	334±29	651±47	336±76	472±39	615±35	1259±154	957±61	373±34
21 - 28	316±28	624±39	578±69	374±33	--	1079±65	--	669±32
28 - 35	313±20	1121±158	458±12	388±35	--	656±95	--	327±36

Tableau 21. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez la Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	16	8	6	5	8	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	3763 ± 223	4806 ± 230	3223 ± 403	3425 ± 604	2907 ± 460	3252 ± 230
0 - 7	3898 ± 330	4231 ± 691	4864 ± 576	2533 ± 489	3425 ± 403	2159 ± 201
7 - 14	3493 ± 345	3655 ± 460	3166 ± 317	2475 ± 317	2389 ± 374	1986 ± 317
14 - 21	3769 ± 262	4259 ± 547	3482 ± 259	4835 ± 173	2619 ± 317	1928 ± 230
21 - 28	3451 ± 193	3828 ± 662	3166 ± 489	2993 ± 576	2590 ± 230	1784 ± 173
28 - 35	3701 ± 291	4317 ± 777	3195 ± 288	2792 ± 345	2446 ± 173	1928 ± 58

Tableau 22. Dosage enzymatique de lipase (rCCU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 30 et 45 min. lors d'une surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	30	45
Nombre de rats	9	8	4	10
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.				
- 7 - 0	6850 ± 347	8097 ± 392	7524 ± 487	6984 ± 368
0 - 7	7305 ± 458	7630 ± 566	6532 ± 795	7431 ± 362
7 - 14	10883 ± 559	8341 ± 865	7736 ± 1554	8483 ± 340
14 - 21	9488 ± 310	9068 ± 761	7929 ± 1006	7854 ± 927
21 - 28	9528 ± 477	8033 ± 614	7477 ± 460	6586 ± 462
28 - 35	5858 ± 324	7668 ± 392	7115 ± 826	6861 ± 459

Tableau 23. Détermination de l'azote total (g N_2/kg extraits) dans les extraits duodénaux de rats surchargés avec l'hydrolysat de lactalbumine.

Nombre de rats	3	3	3	3	3
Temps (min.) après la surcharge orale.	0	5	15	30	45
g N_2 /kg extraits	9.98	9.91	9.95	9.75	9.80

Tableau 24. Comparaison des dosages enzymatiques et radioimmunologiques de trypsine et d'amylase dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 45 min. lors d'une surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez le Rat Donneur.

	TRYPSINE		AMYLASE	
Dosages	Enzymatique	Radioimmunologique	Enzymatique	Radioimmunologique
Unités	NFU/ml	µg/ml	IU/ml	mg/ml
Nombre de rats	5	5	5	5
Temps de prélèvement du suc pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.				
- 7 - 0	443 ± 49	570 ± 60	3440 ± 418	1.18 ± 0.30
0 - 7	1014 ± 62	910 ± 70	3228 ± 308	1.08 ± 0.16
7 - 14	1257 ± 50	2970 ± 60	2688 ± 358	0.99 ± 0.12
14 - 21	1259 ± 154	1020 ± 20	2598 ± 346	1.16 ± 0.13
21 - 28	1079 ± 65	740 ± 40	2488 ± 238	1.14 ± 0.08
28 - 35	656 ± 95	490 ± 30	2586 ± 292	1.13 ± 0.07

Tableau 25. Dosage enzymatique de trypsine (NfU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge de Caséine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	19	7	7	5	7	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	314 ± 22	359 ± 29	577 ± 98	382 ± 53	374 ± 26	278 ± 25
0 - 7	290 ± 23	504 ± 72	498 ± 69	340 ± 17	511 ± 37	300 ± 47
7 - 14	360 ± 40	621 ± 73	604 ± 80	320 ± 35	693 ± 56	346 ± 17
14 - 21	334 ± 29	863 ± 67	284 ± 44	370 ± 31	834 ± 110	420 ± 109
21 - 28	316 ± 28	550 ± 47	423 ± 60	322 ± 24	784 ± 64	364 ± 145
28 - 35	313 ± 20	528 ± 51	263 ± 52	344 ± 20	729 ± 135	412 ± 148

Tableau 26. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge de caséine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	16	5	5	5	5	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	3763±223	3823±824	5652±391	2980±463	2919±372	3207±561
0 - 7	3898±330	4895±1075	5609±775	2366±344	2741±423	3496±571
7 - 14	3493±345	5755±1339	3964±651	2426±311	2808±921	3766±554
14 - 21	3769±262	4290±988	4726±275	3524±576	3332±1335	3860±423
21 - 28	3451±193	5007±1211	4158±667	2314±601	3465±1259	3606±299
28 - 35	3701±291	5287±631	2897±999	1759±272	2846±403	2972±239

Tableau 27. Dosage enzymatique de lipase (rCCU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5 et 30 min. lors d'une surcharge de Caséine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	30
Nombre de rats.	9	5	5
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.			
- 7 - 0	6850 ± 347	6404 ± 136	6687 ± 338
0 - 7	7305 ± 458	6796 ± 622	6765 ± 146
7 - 14	10883 ± 559	8660 ± 432	7802 ± 445
14 - 21	9488 ± 310	7349 ± 952	7332 ± 535
21 - 28	9528 ± 477	7340 ± 848	7188 ± 583
28 - 35	5858 ± 324	6111 ± 788	6111 ± 815

Tableau 28. Composition en acides gras de l'huile d'arachides

	Nombre d'atomes de Carbone	Nombre de doubles liaisons	Quantités en %
Acide laurique	12	0	Traces
Acide myristique	14	0	Traces
Acide palmitique	16	0	15,5
Acide stéarique	18	0	3,0
Acide palmitoléique	16	1	0,5
Acide oléique	18	1	41,0
Acide linoléique	18	2	34,5
Acide linolénique	18	3	Traces
Acide arachidique	20	0	5,0

Tableau 29. Dosage enzymatique de lipase (rCCU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge d'huile d'arachides chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	9	10	10	9	7	7
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	6850±347	8081±327	7860±489	7579±600	6693±658	4943±149
0 - 7	7305±458	9819±288	9565±226	8831±255	9982±1333	5292±216
7 - 14	10883±559	16881±637	13278±824	15476±1326	10992±1199	5086±380
14 - 21	9488±310	30757±1746	17206±901	22226±1038	14439±1135	5630±565
21 - 28	9528±477	17296±1237	14179±959	19068±1347	10108±966	4823±552
28 - 35	5858±324	13926±389	12194±527	15981±1110	8679±1008	5804±586

Tableau 30. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatique du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 30 et 60 min. lors d'une surcharge d'huile d'arachides chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	30	60
Nombre de rats	19	10	8	7
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.				
- 7 - 0	314 ± 22.	365 ± 30	313 ± 30	389 ± 48
0 - 7	290 ± 23	356 ± 42	264 ± 26	345 ± 48
7 - 14	360 ± 40	498 ± 63	422 ± 54	252 ± 36
14 - 21	334 ± 29	541 ± 52	454 ± 51	303 ± 41
21 - 28	316 ± 28	610 ± 71	577 ± 74	312 ± 57
28 - 35	313 ± 20	705 ± 83	966 ± 108	313 ± 98

Tableau 31. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatique du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15 et 45 min. lors d'une surcharge d'huile d'arachides chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	15	45
Nombre de rats	16	9	6
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.			
- 7 - 0	3763 ± 223	4490 ± 374	3828 ± 317
0 - 7	3898 ± 330	4777 ± 403	4777 ± 317
7 - 14	3493 ± 345	6504 ± 1094	8317 ± 691
14 - 21	3769 ± 262	7252 ± 863	6591 ± 374
21 - 28	3451 ± 193	5871 ± 604	5900 ± 518
28 - 35	3701 ± 291	6044 ± 604	5497 ± 489

Tableau 32. Contenus en acides gras libres (m Eq/l), en glucose (mg/100 ml) et en insuline (μU/ml) des extraits de muqueuses duodénales lors d'une surcharge d'huile d'arachides chez 3 rats.

Temps (min.) après la surcharge orale	0	5	15	30	45	60
Acides gras libres (m Eq/l).	0.990	0.782	0.817	0.915	1.157	1.050
Glucose)mg/100 ml)	11	11.4	8.6	7.6	9.0	10.5
Insuline (nU/ml)	19	22	15	18	7	21

Tableau 33. Dosage enzymatique de lipase (rCCU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 5, 15, 30, 45 et 60 min. lors d'une surcharge de trioléine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	5	15	30	45	60
Nombre de rats	9	7	9	9	5	8
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.						
- 7 - 0	6850± 347	7119± 302	8428± 685	7373± 309	8671± 437	7516± 488
0 - 7	7305± 458	12670± 750	8892± 150	7600± 233	17313± 672	13281±1092
7 - 14	10883± 559	17174±1050	10930± 632	11825±1067	15101±1231	14036±1296
14 - 21	9488± 310	13522±1090	13656± 913	23156±1101	16712±1193	13919± 965
21 - 28	9528± 477	12177± 546	11703± 263	9221± 601	13607± 781	15240±839
28 - 35	5858± 324	10425± 300	11100± 941	9387± 637	12468± 777	10929±389

Tableau 34. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 30 et 60 min. lors d'une surcharge de trioléine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur.	0	15	30	60
Nombre de rats	19	7	8	8
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.				
- 7 - 0	314 ± 22	298 ± 37	343 ± 17	344 ± 37
0 - 7	290 ± 23	332 ± 23	321 ± 44	303 ± 31
7 - 14	360 ± 40	382 ± 60	391 ± 48	412 ± 46
14 - 21	334 ± 29	409 ± 59	393 ± 45	421 ± 41
21 - 28	316 ± 28	367 ± 53	390 ± 47	377 ± 38
28 - 35	313 ± 20	324 ± 31	392 ± 58	382 ± 35

Tableau 35 Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15 et 45 min. lors d'une surcharge de trioléine chez le Rat Donneur.

Temps (min.) après surcharge chez le Rat Donneur	0	15	45
Nombre de rats	16	7	8
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur			
- 7 - 0	3763 ± 223	5416 ± 394	4459 ± 459
0 - 7	3898 ± 330	7248 ± 801	6085 ± 923
7 - 14	3493 ± 345	10728 ± 978	6358 ± 965
14 - 21	3769 ± 262	10577 ± 516	6762 ± 1056
21 - 28	3451 ± 193	8228 ± 560	5921 ± 803
28 - 35	3701 ± 291	8878 ± 432	5851 ± 920

Tableau 36. Comparaison des concentrations et des débits d'amylase, de trypsine et de lipase lors de surcharges orales de caséine, d'amidon et d'huile d'arachides (5 rats).

	CASEINE 5 min.		AMIDON 15 min.		HUILE D'ARACHIDES 15 min.	
	Trypsine (NFU/ml)	Amylase (IU/ml)	Amylase (IU/ml)	Trypsine (NFU/ml)	Lipase (rCCU/ml)	Amylase (IU/ml)
-7-0	378 ± 33	3984 ± 101	5137 ± 673	320 ± 30	8170 ± 696	4821 ± 399
0-7	637 ± 150	3880 ± 132	13466 ± 3676	359 ± 42	9143 ± 90	6789 ± 688
7-14	1068 ± 151	4309 ± 240	22157 ± 2814	343 ± 21	16471 ± 918	9651 ± 867
14-21	1116 ± 89	4410 ± 171	16761 ± 2978	341 ± 40	20486 ± 3280	9043 ± 635
21-28	528 ± 135	4410 ± 172	14395 ± 3288	333 ± 41	15134 ± 1246	6646 ± 636
	Trypsine (NFU/ml)	Amylase (IU/ml)	Amylase (IU/7 min.)	Trypsine (NFU/7 min.)	Lipase (rCCU/7 min.)	Amylase (IU/7min.)
7-0	31.1 ± 2.9	328 ± 9	600 ± 56	30.3 ± 3.9	754 ± 89	542 ± 39
0-7	46.4 ± 8.6	328 ± 27	1315 ± 481	31.1 ± 4.4	702 ± 48	688 ± 41
7-14	93.5 ± 18.2	287 ± 13	1691 ± 236	27.2 ± 3.6	1210 ± 137	824 ± 83
14-21	72.6 ± 4.7	285 ± 20	1273 ± 164	26.3 ± 2.2	1490 ± 252	728 ± 66
21-28	36.6 ± 8.9	281 ± 29	1116 ± 165	26.7 ± 2.6	1107 ± 100	583 ± 62

Tableau 37. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 30, 60, 90 et 120 min. lors d'une surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez l'Homme, (C.M.)

Temps (min.) après surcharge chez l'Homme Donneur.	0	30	60	90	120
Nombre de rats	3	3	3	1	3
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 10 - 0	307 ± 19	403 ± 50	550 ± 118	690	700 ± 20
0 - 10	323 ± 23	553 ± 103	540 ± 96	510	870 ± 159
10 - 20	435 ± 38	1743 ± 303	580 ± 26	600	770 ± 166
20 - 30	353 ± 39	1100 ± 357	540 ± 46	270	650 ± 236
30 - 40	290 ± 26	470 ± 70	450 ± 46	270	390 ± 52
40 - 50	290 ± 6	407 ± 108	440 ± 44	390	340 ± 20

Tableau 38. Dosage enzymatique de chymotrypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 30, 60, 90 et 120 min. lors d'une surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez l'Homme (C.M.)

Temps (min.) après surcharge chez l'Homme Donneur.	0	30	60	90	120
Nombre de rats	3	3	3	1	3
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Donneur.					
- 10 - 0	554 ± 4	586 ± 27	577 ± 71	408	556 ± 55
0 - 10	284 ± 33	485 ± 103	591 ± 66	310	600 ± 73
10 - 20	497 ± 61	1598 ± 170	707 ± 72	576	977 ± 7
20 - 30	561 ± 102	897 ± 67	711 ± 12	156	508 ± 227
30 - 40	498 ± 94	422 ± 67	657 ± 26	194	304 ± 129
40 - 50	449 ± 119	376 ± 42	561 ± 17	360	269 ± 63

Tableau 39. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 30, 60, 90 et 120 min. après surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez l'Homme (C.M.).

Temps (min.) après surcharge chez l'Homme Donneur.	0	30	60	90	120
Nombre de rats	3	3	3	1	1
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 10 - 0	7396 ± 397	6188 ± 1241	2339 ± 656	3820	4747
0 - 10	7895 ± 195	5386 ± 1828	2687 ± 838	3878	5465
10 - 20	9602 ± 674	6928 ± 2267	3469 ± 1205	4022	5408
20 - 30	9368 ± 1306	7168 ± 2829	4016 ± 563	4734	6254
30 - 40	7975 ± 815	5305 ± 2126	2463 ± 205	3928	5532
40 - 50	9672 ± 1078	5384 ± 1829	2905 ± 433	3623	2064

Tableau 40. Dosage enzymatique de lipase (rCCu/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 30, 60, 90 et 120 min. lors d'une surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez l'Homme (C.M.).

Temps (min.) après surcharge chez l'Homme Donneur.	0	30	60	90	120
Nombre de rats	3	3	3	1	3
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 10 - 0	3905 ± 41	5488 ± 756	5954 ± 679	5838	6450 ± 708
0 - 10	7572 ± 711	5505 ± 245	9875 ± 1788	4977	7284 ± 1425
10 - 20	4481 ± 300	6160 ± 1945	11389 ± 1523	8764	6222 ± 1224
20 - 30	7240 ± 1203	7951 ± 1449	6749 ± 388	3402	5509 ± 1005
30 - 40	5805 ± 590	6350 ± 242	7256 ± 916	4242	5335 ± 1549
40 - 50	3922 ± 552	5807 ± 1111	7277 ± 282	1785	5973 ± 2406

Tableau 41. Dosage enzymatique de trypsine (NFU/ml) dans le jus pancréatique du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15, 30, 60 et 90 min. après surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez l'Homme (G.JJ)

Temps (min.) après surcharge chez l'Homme Donneur.	0	15	30	60	90
Nombre de rats	5	4	2	1	1
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 10 - 0	308 ± 21	315 ± 47	230 ± 20	430	420
0 - 10	350 ± 35	627 ± 101	260 ± 10	470	750
10 - 20	354 ± 8	730 ± 74	775 ± 25	1080	1350
20 - 30	380 ± 59	546 ± 49	360 ± 0	998	1020
30 - 40	336 ± 35	483 ± 44	285 ± 15	620	570
40 - 50	334 ± 43	498 ± 29	275 ± 35	560	510

Tableau 42. Dosage enzymatique de chymotrypsine (NfU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15, 30, 60 et 90 min. après surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez l'Homme (G.J.J.)

Temps (min.) après surcharge chez l'Homme Donneur.	0	15	30	60	90
Nombre de rats	5	4	2	1	1
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 10 - 0	280 ± 12	264 ± 11	474 ± 6	768	544
0 - 10	243 ± 25	332 ± 33	366 ± 126	576	1088
10 - 20	387 ± 41	356 ± 18	1404 ± 70	1228	1828
20 - 30	207 ± 24	348 ± 34	861 ± 7	808	1080
30 - 40	273 ± 9	295 ± 44	432 ± 48	120	480
40 - 50	254 ± 38	247 ± 18	322 ± 2	240	476

Tableau 43. Dosage enzymatique d'amylase (IU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15, 30, 60 et 90 min. après surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez l'Homme (G.J.J.).

Temps (min.) après surcharge chez l'Homme Donneur.	0	15	30	60	90
Nombre de rats	5	3	2	1	1
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 10 - 0	2549 ± 201	2964 ± 6	3654 ± 186	5201	3289
0 - 10	2453 ± 128	1985 ± 473	3592 ± 124	4376	4246
10 - 20	2622 ± 84	2347 ± 132	2842 ± 55	5779	5160
20 - 30	2295 ± 203	2721 ± 128	2578 ± 312	4747	7424
30 - 40	2353 ± 224	2248 ± 235	3492 ± 512	3509	4756
40 - 50	2666 ± 259	2507 ± 211	3905 ± 966	3302	4902

Tableau 44. Dosage enzymatique de lipase (rCCU/ml) dans le jus pancréatico-biliaire du Rat Receveur après injection d'extraits de muqueuses duodénales prélevées 0, 15, 30, 60 et 90 min. après surcharge d'hydrolysat de lactalbumine chez l'Homme (G.J.J.)

Temps (min.) après surcharge chez l'Homme Donneur.	0	15	30	60	90
Nombre de rats	5	4	2	1	1
Temps de prélèvement du jus pancréatico-biliaire (intervalle de min.) chez le Rat Receveur.					
- 10 - 0	4703 ± 296	4749 ± 197	5261 ± 53	6077	6114
0 - 10	4762 ± 756	5399 ± 299	4547 ± 501	5775	6642
10 - 20	5601 ± 335	3184 ± 73	5341 ± 1015	5152	6632
20 - 30	6030 ± 400	4039 ± 268	6344 ± 426	6326	10670
30 - 40	4756 ± 342	3843 ± 562	5798 ± 324	4189	6866
40 - 50	4624 ± 146	4112 ± 609	5802 ± 902	3890	6876

Bönecke-Druck 3392-Clausthal-Z. 29